

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 23 March 2001 (23.03.01)	
International application No. PCT/JP00/04762	Applicant's or agent's file reference PCT-0004
International filing date (day/month/year) 14 July 2000 (14.07.00)	Priority date (day/month/year) 23 July 1999 (23.07.99)
Applicant SAGARA, Yufu et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 22 February 2001 (22.02.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Kiwa Mpay Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
[PCT 18 条、PCT 規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 PCT-0004	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/04762	国際出願日 (日.月.年) 14.07.00	優先日 (日.月.年) 23.07.99
出願人 (氏名又は名称) 萬有製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (PCT 18 条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (PCT 規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

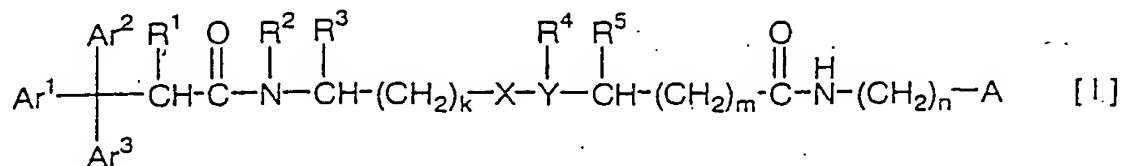
☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

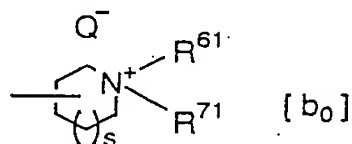
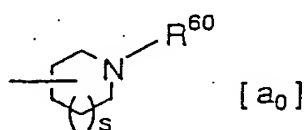
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第Ⅲ欄 要約 (第1ページの5の続き)

本発明は一般式 [I]



[式中、Aは式 [a 〇] 又は [b 〇]



で表される基； Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は置換基を有していてもよいフェニル基； k は0又は1； m 、 n 及び s は0、1又は2； R^1 は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基等； R^{60} は水素原子又はアルキル基等； R^{61} 及び R^{71} はアルキル基等； X はカルボニル基又はメチレン基； Y は窒素原子又はメチン基； Q^- は陰イオンを意味する]で表される化合物等に関する。本発明の化合物は、選択的ムスカリン M_3 受容体拮抗作用を示すため、呼吸器系、泌尿器系又は消化器系疾患の処置剤として有用である。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D207/16, 211/26, 401/14, 401/12, 471/10,
A61K31/401, 31/438, 31/445, 31/454, A61P43/00,
1/04, 1/06, 1/08, 11/00, 13/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D207/16, 211/26, 401/14, 401/12, 471/10,
A61K31/401, 31/438, 31/445, 31/454, A61P43/00,
1/04, 1/06, 1/08, 11/00, 13/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 823423, A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 11. 2月. 1998 (11. 02. 98) &WO, 96/33973, A1 &AU, 9655139, A &US, 5750540, A	1-24
A	EP, 747355, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 11. 12月. 1996 (11. 12. 96) &WO, 95/21820, A1 &AU, 9515909, A &KR, 97701174, A &CN, 1140447, A	1-24

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 11. 00

国際調査報告の発送日

21.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

板本 佳子

4 P

9638

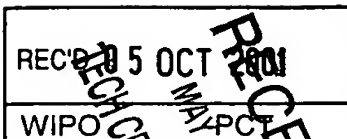
印

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]



出願人又は代理人 の書類記号 PCT-0004	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/04762	国際出願日 (日.月.年) 14. 07. 00	優先日 (日.月.年) 23. 07. 99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C07D207/16, 211/26, 401/14, 12, 471/10, A61K31/401, 438, 445, 454, A61P43/00, 1/04, 06, 08, 11/00, 13/00		
出願人 (氏名又は名称) 萬有製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で _____ ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 22. 02. 01	国際予備審査報告を作成した日 19. 09. 01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 榎本 佳子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 9638

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

1-24

有

請求の範囲

無

進歩性(I S)

請求の範囲

1-24

有

請求の範囲

無

産業上の利用可能性(I A)

請求の範囲

1-24

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

(文献)

1. EP 823423 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 11.2月.1998(11.02.98)

2. EP 747355 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 11.12月.1996(11.12.96)

(説明)

・請求の範囲1～24について

請求の範囲1～24に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献に対して新規性及び進歩性を有する。文献1及び2には、本願の請求の範囲1に記載の一般式[I]で表される化合物、及び当該化合物を有効成分とするムスカリンM₃受容体が関与する疾患の処置剤について記載されておらず、しかもこれらは、文献1及び2の記載から当業者といえども容易に想到し得ないものである。

78
10/03/1716
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

JUN 20 2002

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference PCT-0004	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/04762	International filing date (day/month/year) 14 July 2000 (14.07.00)	Priority date (day/month/year) 23 July 1999 (23.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 207/16, 211/26, 401/14, 401/12, 471/10, A61K 31/401, 31/438, 31/445, 31/454, A61P 43/00, 1/04, 1/06, 1/08, 11/00, 13/00		
Applicant BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22 February 2001 (22.02.01)	Date of completion of this report 19 September 2001 (19.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

100-4-100

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04762

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 00/04762

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-24	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-24	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-24	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Documents

1. EP, 823423, A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 February 1998 (11.02.98)
2. EP, 747355, A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 December 1996 (11.12.96)

Explanation

Claims 1-24

The inventions set forth in Claims 1-24 are novel and involve an inventive step relative to the documents cited in the international search report. Neither Document 1 nor Document 2 discloses compounds represented by general formula (I) given in Claim 1 in the present application, or agents for treating conditions to which the muscarinic M₂ receptor contributes in which an aforementioned compound is an active ingredient; and these inventions could not be easily deduced by a person skilled in the art from the disclosures in Document 1 and 2.

(19) 世界知的所有權機關
國際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 2 月 1 日 (01.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/07406 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 207/16, 211/26, 401/14, 401/12, 471/10, A61K 31/401, 31/438, 31/445, 31/454, A61P 43/00, 1/04, 1/06, 1/08, 11/00, 13/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04762

(22) 国際出願日: 2000 年 7 月 14 日 (14.07.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/209292 1999 年 7 月 23 日 (23.07.1999) JP
特願平 11/338617 1999 年 11 月 29 日 (29.11.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 相良由布 (SAGARA, Yufu) [JP/JP]. 内山みなほ (UCHIYAMA, Minaho) [JP/JP]. 納谷 朗 (NAYA, Akira) [JP/JP]. 木村敏史 (KIMURA, Toshifumi) [JP/JP]. 沼澤智成 (NUMAZAWA, Tomoshige) [JP/JP]. 藤川 徹 (FUJIKAWA, Toru) [JP/JP]. 大根憲一 (OTAKE, Norikazu) [JP/JP]. 野口和志 (NOGUUCHI, Kazuhito) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

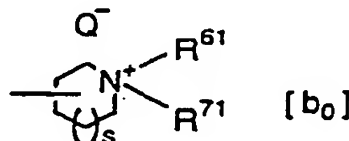
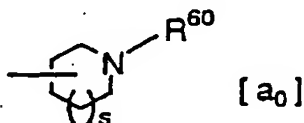
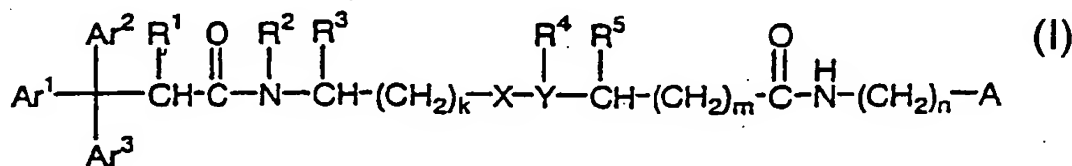
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL AMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規アミド誘導体



(S7) **Abstract:** Compounds of general formula [I] exhibiting selective antagonism against muscarinic M₃ receptor and being useful as treatments for respiratory, urologic or digestive diseases wherein A is a group represented by general formula [a₀] or [b₀], Ar¹, Ar² and Ar³ are each optionally substituted phenyl; k is 0 or 1; m, n and s are each 0, 1 or 2; R¹ is hydrogen or optionally substituted lower alkyl; R², R³, R⁴ and R⁵ are each hydrogen, optionally substituted lower alkyl, or the like; R⁶⁰ is hydrogen, alkyl, or the like; R⁶¹ and R⁷¹ are each alkyl or the like; X is carbonyl or methylene; Y is nitrogen or methyne; and Q⁺ is an anion.

〔繞葉有〕

ATTACHMENT D

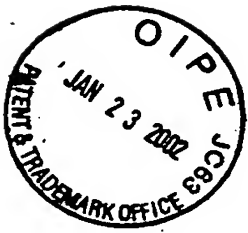
WO 01/07406 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D207/16, 211/26, 401/14, 401/12, 471/10, A61K31/401, 31/438, 31/445, 31/454, A61P43/00, 1/04, 1/06, 1/08, 11/00, 13/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D207/16, 211/26, 401/14, 401/12, 471/10, A61K31/401, 31/438, 31/445, 31/454, A61P43/00, 1/04, 1/06, 1/08, 11/00, 13/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN) , CA (STN) , CAOLD (STN) , CAPLUS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 823423, A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 11 February, 1998 (11.02.98) & WO, 96/33973, A1 & AU, 9655139, A & US, 5750540, A	1-24
A	EP, 747355, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.), 11 December, 1996 (11.12.96) & WO, 95/21820, A1 & AU, 9515909, A & KR, 97701174, A & CN, 1140447, A	1-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 November, 2000 (07.11.00)		Date of mailing of the international search report 21 November, 2000 (21.11.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.



PCT REQUEST

PCT-0004

Original (for SUBMISSION) - printed on 13.07.2000 07:01:09 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.07.2000)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Japanese Patent Office (RO/JP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PCT-0004
I	Title of invention	NOVEL AMIDE DERIVATIVES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.
II-5	Address:	2-3, Nihombashi Honcho 2-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8416 Japan
II-6	State of nationality	JP
II-7	State of residence	JP
II-8	Telephone No.	03-3493-7505
II-9	Facsimile No.	03-3491-2079
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	SAGARA, Yufu
III-1-5	Address:	c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan
III-1-6	State of nationality	JP
III-1-7	State of residence	JP

ATTACHMENT A

PCT REQUEST

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	UCHIYAMA, Minaho
III-2-5	Address:	c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan
III-2-6	State of nationality	JP
III-2-7	State of residence	JP
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	NAYA, Akira
III-3-5	Address:	c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan
III-3-6	State of nationality	JP
III-3-7	State of residence	JP
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	KIMURA, Toshifumi
III-4-5	Address:	c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan
III-4-6	State of nationality	JP
III-4-7	State of residence	JP
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	NUMAZAWA, Tomoshige
III-5-5	Address:	c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan
III-5-6	State of nationality	JP
III-5-7	State of residence	JP

11

PCT REQUEST

3/5

PCT-0004

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	FUJIKAWA, Toru
III-6-5	Address:	c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan
III-6-6	State of nationality	JP
III-6-7	State of residence	JP
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	OTAKE, Norikazu
III-7-5	Address:	c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan
III-7-6	State of nationality	JP
III-7-7	State of residence	JP
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is:	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	NOGUCHI, Kazuhito
III-8-5	Address:	c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan
III-8-6	State of nationality	JP
III-8-7	State of residence	JP
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	common representative
IV-1-1	Name	BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.
IV-1-2	Address:	2-3, Nihombashi Honcho 2-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8416 Japan
IV-1-3	Telephone No.	03-3493-7505
IV-1-4	Facsimile No.	03-3491-2079

5

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	<p>AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT</p> <p>EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT</p> <p>EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT</p> <p>OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT</p>
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	<p>AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW</p>
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	23 July 1999 (23.07.1999)
VI-1-2	Number	Patent Application No. 209292/99
VI-1-3	Country	JP
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	29 November 1999 (29.11.1999)
VI-2-2	Number	Patent Application No. 338617/99
VI-2-3	Country	JP

5

PCT REQUEST

PCT-0004

VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Japanese Patent Office (JPO) (ISA/JP)	
VIII	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
VIII-1	Request	7	-
VIII-2	Description	164	-
VIII-3	Claims	19	-
VIII-4	Abstract	1	abstpct0004.txt
VIII-5	Drawings	0	-
VIII-7	TOTAL	191	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
VIII-8	Fee calculation sheet	✓	-
VIII-16	PCT-EASY diskette	-	diskette
VIII-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
VIII-19	Language of filing of the international application	Japanese	
IX-1	Signature of applicant or agent		
IX-1-1	Name (LAST, First)	BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/JP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--



(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年2月1日 (01.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/07406 A1(51) 国際特許分類: C07D 207/16, 211/26, 401/14,
401/12, 471/10, A61K 31/401, 31/438, 31/445, 31/454,
A61P 43/00, 1/04, 1/06, 1/08, 11/00, 13/00Toru [JP/JP]. 大根憲一 (OTAKE, Norikazu) [JP/JP].
野口和志 (NOGUCHI, Kazuhito) [JP/JP]; 〒300-2611
茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つ
くば研究所内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04762

(22) 国際出願日: 2000年7月14日 (14.07.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/209292 1999年7月23日 (23.07.1999) JP
特願平 11/338617
1999年11月29日 (29.11.1999) JP(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬
株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2
番3号 Tokyo (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 相良由布
(SAGARA, Yufu) [JP/JP]. 内山みなほ (UCHIYAMA,
Minaho) [JP/JP]. 納谷 朗 (NAYA, Akiya) [JP/JP]. 木
村敏史 (KIMURA, Toshifumi) [JP/JP]. 沼澤智成 (NU-
MAZAWA, Tomoshige) [JP/JP]. 藤川 徹 (FUJIKAWA, Tetsu)

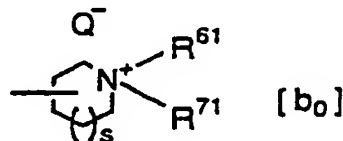
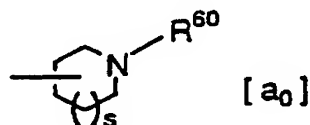
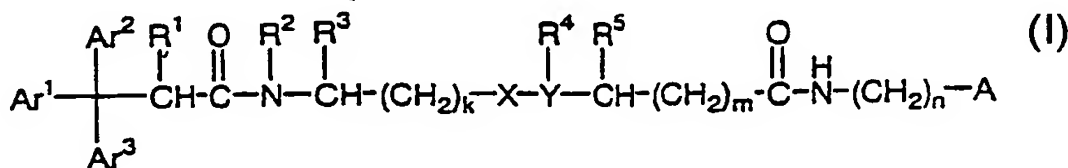
添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正 受
領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL AMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規アミド誘導体

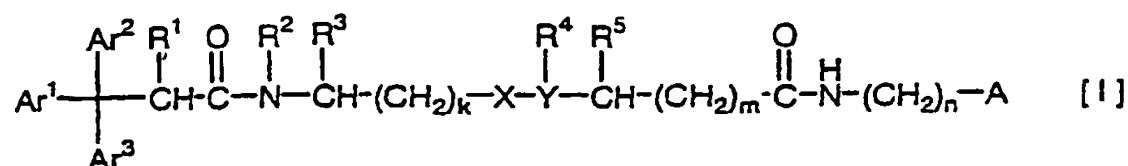
(57) Abstract: Compounds of general formula [I] exhibiting selective antagonism against muscarinic M₃ receptor and being useful
as treatments for respiratory, urologic or digestive diseases wherein A is a group represented by general formula [a₀] or [b₀], Ar¹,
Ar² and Ar³ are each optionally substituted phenyl; k is 0 or 1; m, n and s are each 0, 1 or 2; R¹ is hydrogen or optionally substituted
lower alkyl; R², R³, R⁴ and R⁵ are each hydrogen, optionally substituted lower alkyl, or the like; R⁶⁰ is hydrogen, alkyl, or the like;
R⁶¹ and R⁷¹ are each alkyl or the like; X is carbonyl or methylene; Y is nitrogen or methyne; and Q⁻ is an anion.

[統葉有]

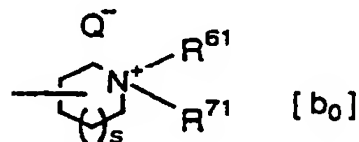
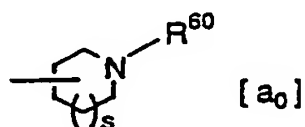


(57) 要約:

本発明は一般式 [I]



[式中、Aは式 [a 〇] 又は [b 〇]



で表される基；A r ¹、A r ²及びA r ³は置換基を有していてもよいフェニル基；kは0又は1；m、n及びsは0、1又は2；R ¹は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基；R ²、R ³、R ⁴及びR ⁵は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基等；R ⁶⁰は水素原子又はアルキル基等；R ⁶¹及びR ⁷¹はアルキル基等；Xはカルボニル基又はメチレン基；Yは窒素原子又はメチン基；Q⁻は陰イオン⁻を意味する]で表される化合物等に関する。本発明の化合物は、選択的ムスカリンM₃受容体拮抗作用を示すため、呼吸器系、泌尿器系又は消化器系疾患の処置剤として有用である。

明 細 書

新規アミド誘導体

5 技 術 分 野

本発明は、新規アミド誘導体、その製造方法、それを含む医薬及びその医薬としての使用、特に各種の呼吸器系疾患、泌尿器系疾患又は消化器系疾患の処置のための使用に関する。

10 背 景 技 術

ムスカリン受容体への拮抗は気管支拡張、胃腸運動抑制、酸分泌抑制、口渇、散瞳、膀胱収縮抑制、発汗減少、頻脈等の作用を引き起こすことが古くから知られている [Basic and Clinical Pharmacology 4th Ed., (APPLETON & LANGE) PP83-PP92, 15 (1989) 及び Drug News & Perspective, 5 (6), PP345-PP352 (1992) 等参照]。

近年、ムスカリン受容体には少なくとも3種のサブタイプが存在し、 M_1 受容体は主に脳に、 M_2 受容体は心臓等に、そして M_3 受容体は平滑筋や腺組織に存在することが明らかとなった。しかしながら、現在までに数多く知られている既存 20 のムスカリン受容体に拮抗作用を有する化合物はいずれもこれら3種のサブタイプに対して非選択的に拮抗してしまう。そのため例えば、呼吸器系疾患の治療剤又は予防剤として用いようとする場合、口渇、悪心、散瞳等の副作用に加えて、特に M_1 受容体に起因する痴呆等の中枢神経系及び M_2 受容体に起因する心悸亢進等の心臓に関わる重篤な副作用が問題となり、その改善が強く求められている。

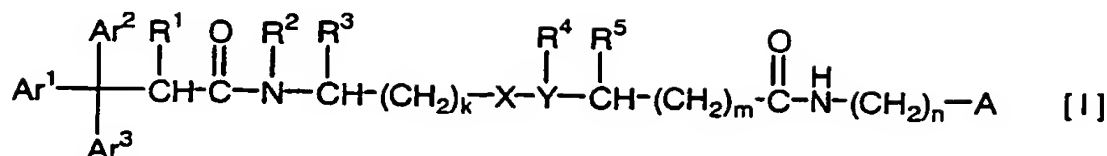
25

発 明 の 開 示

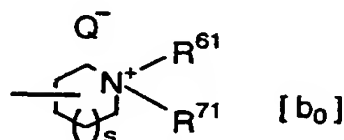
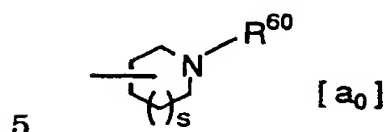
本発明の目的は、高選択的ムスカリン M_3 受容体拮抗作用を有し、副作用が少なく安全で有効な、ムスカリン M_3 受容体が関与する疾患の処置剤を提供するこ

とである。

本発明者らは、一般式 [I]



[式中、Aは式 [a₀] 又は [b₀]



- で表される基を意味し；Ar¹、Ar²及びAr³は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し；kは0又は1を意味し；m、n及びsは、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し；
- 10 R¹は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R²、R³、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミ
- 15 ダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又はR²及びR³、若しくはR⁴及びR⁵が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、(イミノ低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び
- 20 25 び-R⁷で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を

- 意味し； R^7 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^{60} は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、
- 5 シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^{61} 及び R^{71} は、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は R^{61} 及び R^{71} が一緒になって、トリメチレン基、
- 10 テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し；Xはカルボニル基又はメチレン基を意味し；Yは窒素原子又はメチン基を意味し； Q^- は陰イオンを意味する]で表される化合物が高選択的ムスカリン M_3 受容体拮抗作用を示すことから、副作用が少なく安全であり、ムスカリン M_3 受容体が関与する各種の疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、肺気腫及び鼻炎等の呼吸器系疾患；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、胃十二指腸潰瘍、消化管の痙攣又は運動機能亢進、憩室炎及び消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛等の消化器疾患；神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣若しくは慢性膀胱炎等の疾患における尿失禁、尿意切迫感及び頻尿等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患；及び乗り物酔い等の処置のために極めて有用であることを見出し、本発明を完成した。
- 15
- 20

本発明は、一般式〔I〕で表される化合物又はその塩並びにそれらの製造法及び用途に関する。

25

以下に、本明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

- 5 「低級アルケニル基」とは、炭素数2ないし6の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、4-ペンテニル基等が挙げられる。
- 10

- 「低級アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。
- 15

- 「低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基にモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。
- 20

「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基にジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

- 25 「低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基にジ置換されたアミノ

基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「イミノ低級アルキル基」とは、イミノ基にモノ置換された前記低級アルキル基を意味し、例えばホルムイミドイル基、アセトイミドイル基、プロパンイミドイル基、ブタンイミドイル基、ペンタンイミドイル基、ヘキサンイミドイル基等が挙げられる。

「(イミノ低級アルキル) アミノ基」とは、前記イミノ低級アルキル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばホルムイミドイルアミノ基、アセトイミドイルアミノ基、プロパンイミドイルアミノ基、ブタンイミドイルアミノ基、ペンタンイミドイルアミノ基、ヘキサンイミドイルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルカノイル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルカノイル基を意味し、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

「低級アルカノイルオキシ基」とは、前記低級アルカノイル基を有するアルカノイルオキシ基を意味し、例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルカノイルアミノ基」とは、前記低級アルカノイル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

「(低級アルキルカルバモイル) アミノ基」とは、前記低級アルキルカルバモイル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(メチルカルバモイル) アミノ基、(エチルカルバモイル) アミノ基、(プロピルカルバモイル) アミノ基、(イソプロピルカルバモイル) アミノ基、(ブチルカルバモイル) アミノ基、(sec-ブチルカルバモイル) アミノ基、(tert-ブチルカルバモイル) アミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」とは、前記低級アルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

- 5 「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記低級アルキルスルホニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、*sec*-ブチルスルホニルアミノ基、*tert*-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

- 10 「低級アルコキシカルボニル基」とは、前記低級アルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

- 15 「低級アルコキシカルボニルアミノ基」とは、前記低級アルコキシカルボニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ基、ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。
- 20

「炭素数1ないし10のアルキル基」とは、炭素数1ないし10の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、前記低級アルキル基として例示した基に加え、例えば2-メチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。

- 25 「シクロアルキル基」とは、炭素数3ないし10のシクロアルキル基、すなわち、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基を意味する。

「シクロアルキル低級アルキル基」とは、前記シクロアルキル基を有する前記

- 低級アルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル基、2-シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、1-シクロペンチルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、1-シクロヘキシルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルメチル基、
- 5 シクロオクチルメチル基等が挙げられる。

- 「環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基」とは、前記シクロアルキル低級アルキル基を意味するか、又はシクロアルキル基上の置換可能な任意の位置に、1若しくは2以上、好ましくは1若しくは2の同一又は異なる前記低級アルキル基を有する前記シクロアルキル低級アルキル基を意味し、前記シクロアルキル低級アルキル基として例示した基に加え、例
- 10 えば1-(1-メチルシクロプロピル)エチル基、2-(1-メチルシクロプロピル)エチル基、(2, 2-ジメチルシクロペンチル)メチル基、1-(2, 2-ジメチルシクロペンチル)エチル基、2-(2, 2-ジメチルシクロペンチル)エチル基等が挙げられる。

- 15 「シクロアルケニル基」とは、炭素数3ないし10のシクロアルケニル基を意味し、例えばシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基、シクロノネニル基、シクロデセニル基等が挙げられる。

- 「シクロアルケニル低級アルキル基」とは、前記シクロアルケニル基を有する
- 20 前記低級アルキル基を意味し、例えばシクロプロペニルメチル基、シクロブテニルメチル基、シクロペンテニルメチル基、シクロヘキセニルメチル基、シクロヘプテニルメチル基、シクロオクテニルメチル基、シクロノネニルメチル基、シクロデセニルメチル基等が挙げられる。


- 「アラルキル基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基又はアントリル基等の
- 25 アリール基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等が挙げられる。

「陰イオン」とは、本発明化合物上のアンモニウムイオンと対をなし本発明化合物を電氣的に中和するものであって、医薬として許容されるものであれば特に

限定はされないが、例えば

F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻,

$\frac{1}{2}\text{SO}_4^{2-}$, HSO_4^- , $\frac{1}{3}\text{PO}_4^{3-}$, $\frac{1}{2}\text{HPO}_4^{2-}$, H_2PO_4^- , NO_3^- , $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$,

CH_3SO_3^- , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3^-$, - SO_3^- ,

HCOO^- , CH_3COO^- , - COO^-

等のハロゲン原子、無機酸、有機スルホン酸、カルボン酸等から形成される陰イオンが挙げられる。

- 5 一般式 [I] で表される化合物の「塩」とは、例えば式中Aが式 [a₀] で表される化合物の医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えば塩基性窒素原子における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アス

- 10 コルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

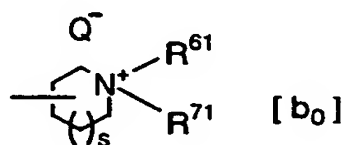
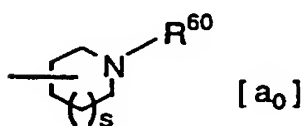
「処置剤」とは、各種疾患に対して治療及び／又は予防の目的で供せられる薬剤を意味する。

- 15 本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。

前記一般式 [I] で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式 [I] において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細

- 20 に説明する。

Aは式 [a₀] 又は [b₀]



で表される基を意味する。

R^{60} は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味する。

- 5 R^{60} の炭素数1ないし10のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、2-メチルブチル基、ヘキシル基、2-メチルペンチル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基等が挙げられる。

- 10 R^{60} の低級アルケニル基としては、例えば2-プロペニル基、3-ブテニル基等が好適である。

R^{60} のシクロアルキル基としては、例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基等が好適である。

- 15 R^{60} の環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基としては、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、2-(1-メチルシクロプロピル)エチル基、シクロペンチルメチル基、(2,2-ジメチルシクロペンチル)メチル基、1-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、1-シクロヘキシルエチル基等が好適である。

R^{60} のシクロアルケニル低級アルキル基としては、例えばシクロヘプテニル基、シクロノネニル基等が好適である。

- 20 R^{60} のアラルキル基としては、例えばベンジル基等が好適である。

R^{60} としては、例えば水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、シクロアルキル基又は環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基等が好適である。

- 25 R^{61} 及び R^{71} は、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は R^{61} 及び R^{71} が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2,3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、

低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味する。

- 5 $R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ の炭素数 1 ないし 10 のアルキル基としては、例えば炭素数 1 ないし 6 のアルキル基が好ましく、中でもメチル基、エチル基、プロピル基、2-メチルブチル基等が好適である。

$R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ の低級アルケニル基としては、例えば2-プロペニル基、3-ブテニル基等が好適である。

$R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ のシクロアルキル基としては、例えばシクロヘキシル基等が好適である。

- 10 $R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ の環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基としては、例えばシクロプロピルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等、より好ましくはシクロプロピルメチル基、シクロヘキシルメチル基等が好適であり、特にシクロプロピルメチル基等が好ましい。

- 15 $R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ のシクロアルケニル低級アルキル基としては、例えばシクロヘプテニルメチル基、シクロノネニルメチル基等が好適である。

$R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ のアラルキル基としては、例えばベンジル基等が好適である。

- 「トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選
- 20 択される置換基を有していてもよい基」とは、無置換のトリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有するトリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメ
- 25 チレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基を意味し、該置換基はオキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基

等、より好ましくはメチル基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基等が好適である。

該置換基としては、低級アルキル基等が好適である。

- 5 当該トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基又は2, 3-エポキシテトラメチレン基としては、例えばテトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、2, 3-エポキシテトラメチレン基等が好適である。

- したがって、 $R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ が一緒になって意味するトリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、前記置換基を有していてもよい基としては、無置換のテトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基、又は置換基として低級アルキル基を有するテトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基等が好適である。
- 10
- 15

- $R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ の好ましい態様としては、例えば $R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ が、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基若しくはシクロアルキル低級アルキル基であるときか；又は $R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基であるとき等が挙げられ、更に具体的には、例えば $R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ が同時にメチル基、エチル基、プロピル基、2-プロペニル基若しくはシクロプロピルメチル基であるときか； $R^{6'}$ がシクロヘキシルメチル基であり、かつ $R^{7'}$ がメチル基であるときか；又は $R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ が一緒になって、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であるとき等が挙げられる。
- 20
- 25

Q^- としては、例えば

Cl^- , Br^- , I^-

等のハロゲン原子から形成される陰イオンが好適である。

s は 0、1 又は 2 を意味し；Q⁻は陰イオンを意味する。

s としては、例えば 1 が好適である。

- Ar¹、Ar²及びAr³は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。

- 「ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基」とは、無置換のフェニル基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有するフェニル基を意味し、該置換基はハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より、同一又は異なって 1 又は 2 以上、好ましくは 1 又は 2 選択することができる。

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等、より好ましくはフッ素原子等が好適である。

該置換基の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

- 該置換基の低級アルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基等が好適である。

- 該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基等が好適である。

Ar¹、Ar²及びAr³としては、それぞれ独立して、ハロゲン原子又は低級

アルキル基で置換されていてもよいフェニル基であるとき等が好適であり、中でも、ともに、無置換のフェニル基か、ハロゲン原子、より好ましくはフッ素原子等に置換されたフェニル基であるとき等が好適である。

kは0又は1を、m及びnは、それぞれ独立して、0、1又は2を意味するが、
5 nとしては、例えば1又は2が好適である。

R¹は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

「水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級
10 アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より、同一又は異なって1又は
15 は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

20 該置換基としては、水酸基、アミノ基、カルバモイル基等が好適である。

R¹の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

したがって、R¹としては、例えば水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、メチルカルバモイルメチル基、2-メチルカルバモイルエチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、2-ジメチルカルバモイルエチル基、4-イミダゾリルメチル基、2-(4-イミダゾリル)エチル基等が挙げられ、中でも水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、
25

2-アミノエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基等が好適であり、特に水素原子等が好ましい。

- 5 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び R^7 で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味する。
- 10
- 15

- 「水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基は
- 20 水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

- 25 該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基としては、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、イミダゾリル基等が好適である。

R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、

プロピル基等が好適である。

- したがって、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 の置換基を有していてもよい低級アルキル基としては、前記 R^1 の置換基を有していてもよい低級アルキル基として例示した基と同様の基を挙げることができ、中でもメチル基、エチル基、プロピル基、
- 5 ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、4-イミダゾリルメチル基等が好適であり、特にメチル基、4-イミダゾリルメチル基等が好ましい。

- 「トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、オキソ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アル
- 10 キルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び R^7 で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基」とは、無置換のトリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有するトリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基を意味し、該置換基はオ
- 20 キソ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル
- 25 基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び R^7 で表される基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、tert-ブトキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルカノイルオキシ基としては、例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基等が好適である。

- 5 該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

該置換基の（イミノ低級アルキル）アミノ基としては、例えばホルムイミドイルアミノ基、アセトイミドイルアミノ基、プロパンイミドイルアミノ基等が好適である。

- 10 該置換基の低級アルカノイルアミノ基としては、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシカルボニルアミノ基としては、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基等が好適である。

- 15 該置換基の（低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（メチルカルバモイル）アミノ基、（エチルカルバモイル）アミノ基、（プロピルカルバモイル）アミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルスルホニルアミノ基としては、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基等が好適である。

- 20 該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基等が好適である。

- 25 該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

R⁷は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

「水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が好適である。

該置換基としては、水酸基、アミノ基、カルバモイル基等が好適である。

R^7 の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

したがって、 R^7 としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、メチルカルバモイルメチル基、2-メチルカルバモイルエチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、2-ジメチルカルバモイルエチル基、メトキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、4-イミダゾリルメチル基、2-(4-イミダゾリル)エチル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、カルバモイルメチル基等が好適である。

当該トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基又は2-ブテニレン基の置換基としては、オキソ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基等が好適であり、特に水酸基、アミノ基等が好ましい。

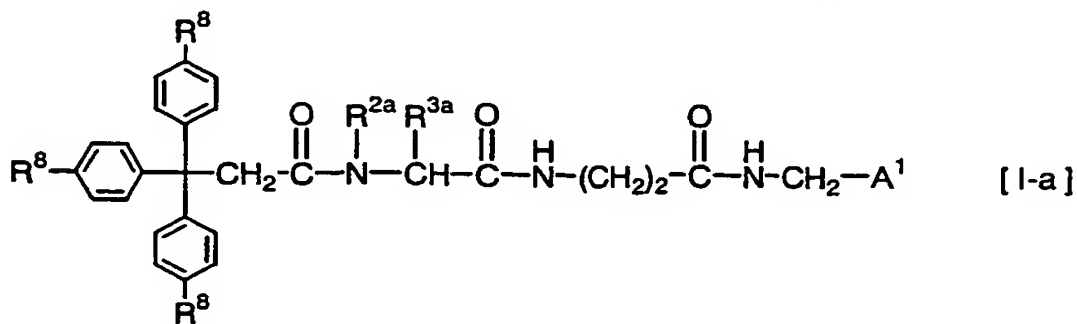
当該トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基又は2-ブテニレン

基としては、トリメチレン基がより好適である。

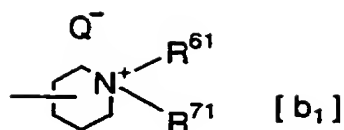
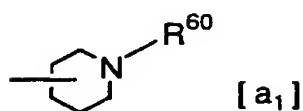
したがって、 R^2 及び R^3 、又は R^4 及び R^5 が、それぞれ一緒になって意味するトリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基又は2-ブテニレン基であって、前記置換基を有していてもよい基としては、無置換のトリメチレン基、置換基として水酸基又はアミノ基を有するトリメチレン基等が特に好適である。

R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の好ましい態様としては、例えば R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が同時に水素原子であるときか； R^2 及び R^3 のいずれか一方が水素原子であり、他方が水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基であり、かつ R^4 及び R^5 が同時に水素原子であるときか； R^2 及び R^3 、又は R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基であって、オキソ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び $-R^7$ （ここにおいて、 R^7 は前記の意味を有する）で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基であるとき等が挙げられる。

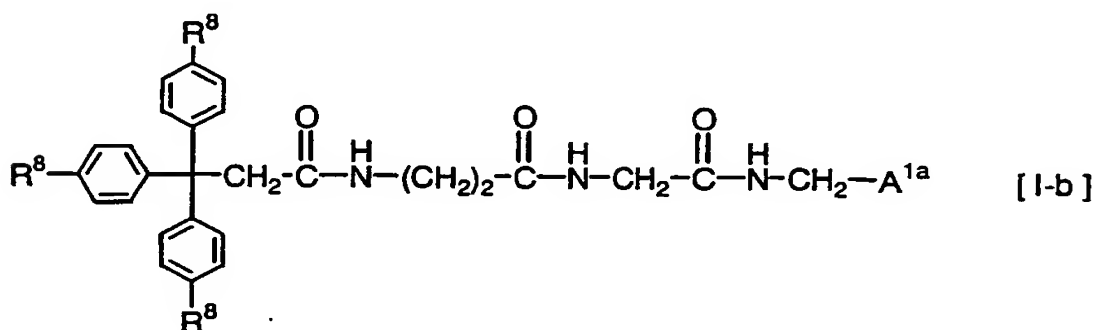
したがって、一般式〔I〕で表される化合物中、例えば、 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 が、それぞれ独立して、ハロゲン原子又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基であり、 n が1又は2であり、 s が1であり、かつ R^1 が水素原子である化合物等が好適であり、中でも、例えば、一般式〔I-a〕



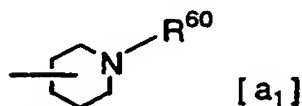
[式中、 A^1 は式 $[a_1]$ 又は $[b_1]$]



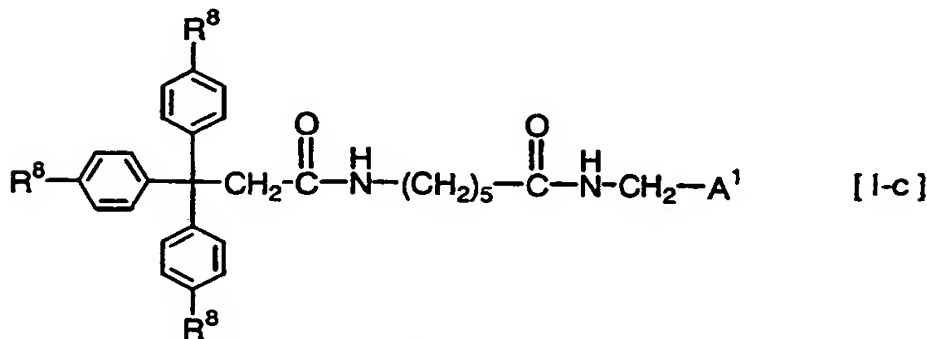
- 5 で表される基を意味し； R^{2a} 及び R^{3a} は、それぞれ独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^8 は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味し、 R^{60} 、 R^{61} 、 R^{71} 及び Q^- は前記の意味を有する] で表される化合物、一般式 $[I-b]$



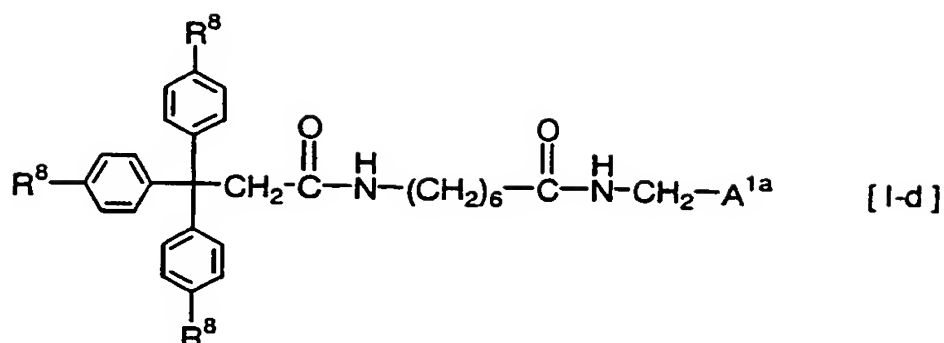
- 10 [式中、 A^{1a} は式 $[a_1]$]



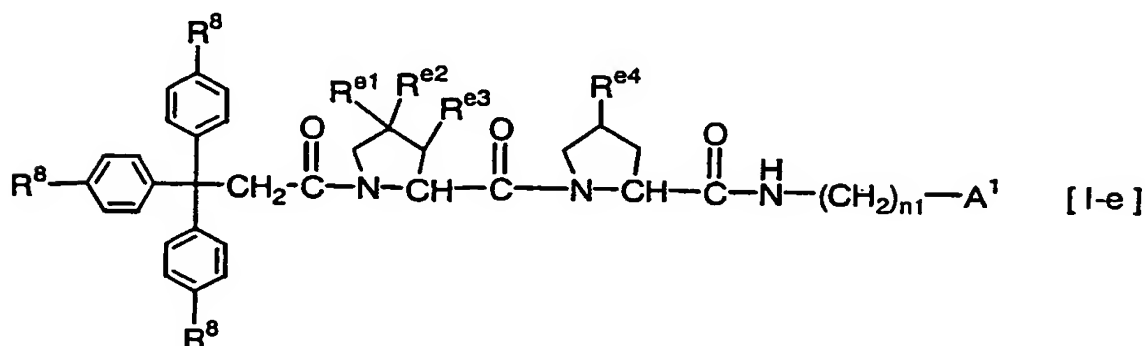
で表される基を意味し、 R^8 及び R^{60} は前記の意味を有する] で表される化合物、一般式 $[I-c]$



- 15 [式中、 A^1 及び R^8 は前記の意味を有する] で表される化合物、一般式 $[I-d]$



[式中、 A^{1a} 及び R^8 は前記の意味を有する]で表される化合物又は一般式 [I-e]



- 5 [式中、 $n1$ は1又は2を意味し； R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 及び R^{e4} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基若しくは $-R^7$ で表される基を意味するか、又は R^{e1} 及び R^{e2} が一緒になってオキソ基を意味し、 A^1 、 R^7 及び R^8 は前記の意味を有する]で表される化合物等が好適である。
- 10

- 一般式 [I-a] で表される化合物中、 R^{2a} が水素原子であり、かつ R^{3a} が水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基又は4-イミダゾリルメチル基等、より好ましくは水素原子又は4-イミダゾリルメチル基等である化合物か、又は R^{2a} がメチル基であり、かつ R^{3a} が水素原子である化合物等が好適である。
- 15

- 一般式 [I-e] で表される化合物中、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 及び R^{e4} が、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、tert-ブトキシ基、アセトキシ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等である化合物か、
- 5 又は R^{e1} 及び R^{e2} でオキソ基を形成し、かつ R^{e3} 及び R^{e4} が同時に水素原子である化合物等が好適であり、中でも R^{e1} が水酸基又はアミノ基、より好ましくは水酸基であり、かつ R^{e2} 、 R^{e3} 及び R^{e4} が同時に水素原子である化合物か、 R^{e1} 及び R^{e3} が同時に水酸基であり、かつ R^{e2} 及び R^{e4} が同時に水素原子である化合物か、又は R^{e1} 及び R^{e2} が同時に水酸基であり、かつ R^{e3} 及び R^{e4} が同時に
- 10 水素原子である化合物等が好ましく、特に A^1 が式 [b₁] であるとき、 R^{61} 及び R^{71} が同時にメチル基、エチル基、プロピル基、2-プロペニル基若しくはシクロプロピルメチル基、より好ましくはエチル基、プロピル基若しくはシクロプロピルメチル基であるか、 R^{61} がシクロヘキシルメチル基で R^{71} がメチル基であるか、又は R^{61} 及び R^{71} が一緒になってテトラメチレン基、2-ブテニレン基若しくは
- 15 又はペンタメチレン基、より好ましくはテトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基である化合物等が好ましい。

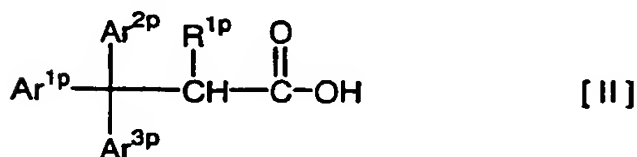
一般式 [I-a]、[I-b]、[I-c]、[I-d] 又は [I-e] で表される式中、 R^8 としては、例えば水素原子又はハロゲン原子等が好適であり、中でも水素原子、フッ素原子等が好ましい。

- 20 次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

本発明化合物は、例えば下記の製造法又は実施例に示す方法等により製造することができる。ただし、本発明化合物の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

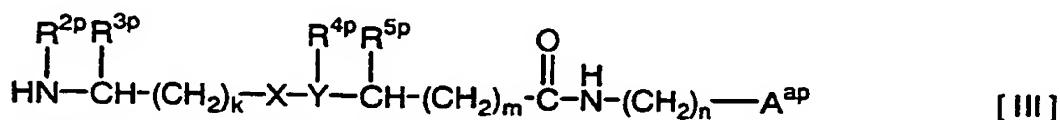
製造法 1

- 25 一般式 [II]

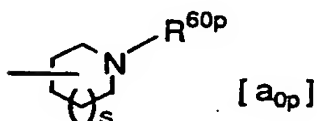


〔式中、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 及び Ar^{3p} は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、低級

アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基及びジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； R^{1p} は水素原子、又はジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する] で表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性誘導体と、一般式 [I I I]

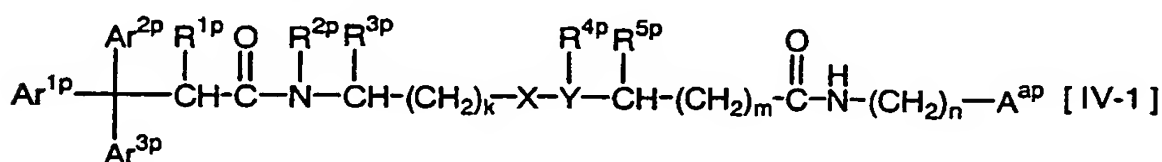


10 [式中、 A^{ap} は式 $[a_{op}]$

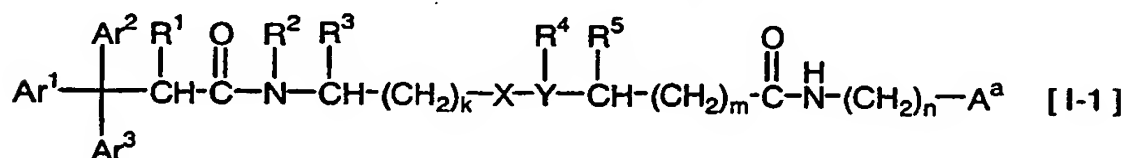


で表される基を意味し； R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 及び R^{5p} は、それぞれ独立して、水素原子、若しくはジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^{2p} 及び R^{3p} 、若しくは R^{4p} 及び R^{5p} が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^{7p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、オキソ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、(イミノ低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^{7p} はジ低級アルキルカルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ

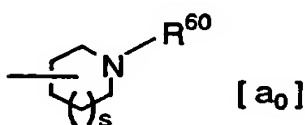
基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^{60} はイミノ基の保護基、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル
 5 低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し、 k 、 m 、 n 、 s 、 X 及び Y は前記の意味を有する]で表される化合物又はその塩とを反応させ、一般式 [IV-1]



[式中、 A^{ap} 、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 X 及び Y は前記の意味を有する]で表される化合物又はその塩とし、
 10 必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-1]

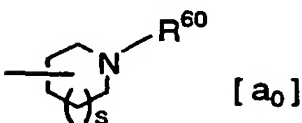


[式中、 A^a は式 [a₀]



15 で表される基を意味し、 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 k 、 m 、 n 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{60} 、 s 、 X 及び Y は前記の意味を有する]で表される化合物又はその塩を製造することができる。

製造法1は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中の A が式 [a₀]



20 [式中、 R^{60} 及び s は前記の意味を有する]で表される基である化合物、すなわ

ち、一般式 [I-1] で表される化合物の製造法である。

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないオキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基等が存在する場合、当該オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基は、適宜、オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に

5 反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

「オキシ基の保護基」としては、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

「水酸基の保護基」としては、例えば *tert*-ブチル基等のアルキル基；例えばトリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリフェニルメチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特に *tert*-ブチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

「アミノ基又はイミノ基の保護基」としては、例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリフェニルメチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリアルアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばフタロイル基；例えばベンジ

リデン基、p-クロロベンジリデン基、o-ニトロベンジリデン基等のアラルキリデン基等が挙げられ、特にアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が好ましい。

- 5 一般式〔I I〕で表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性誘導体と、一般式〔I I I〕で表される化合物又はその塩との反応は、通常、式〔I I I〕で表される化合物又はその塩1モルに対して、式〔I I〕で表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性誘導体を1～5モル、好ましくは1～2モル用いて行われる。
- 10 式〔I I〕で表されるカルボン酸の「塩」とは、カルボキシル基における塩基付加塩を意味し、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカ
- 15 イン塩、N，N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

式〔I I〕で表されるカルボン酸の「反応性誘導体」としては、例えば混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。

- 20 また、上記反応において、式〔I I〕で表されるカルボン酸又はその塩を用いる場合には、例えばN，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド-トリフェニルホスフィン等、好ましくは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

- 25 当該縮合剤の使用量は厳密に制限されるものではないが、通常、式〔I I〕のカルボン酸又はその塩1モルに対して1～5モル、好ましくは1～2モルの範囲内とすることができる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N，N-ジメチルホルムアミド、ジオキサ

ン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等、又はそれら溶媒の混合物が挙げられ、中でもジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジオキサン等が好ましい。

- 5 反応温度は、通常、 -70°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは -20°C ～ 100°C である。

反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは10分間～24時間である。

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うことができる。

- 10 当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の脂肪族3級アミン；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、キノリン等の芳香族アミン等が挙げられ、中でもトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が好ましい。

- 15 当該塩基の使用量は、式〔I I〕で表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性誘導体1モルに対して1～5モル、好ましくは1～2モルの範囲内とすることができる。

式〔I I〕のカルボン酸の混合酸無水物は、式〔I I〕のカルボン酸を常法に従って、例えばクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸アルキル；アセチルクロリド、ピバロイルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができる。

- 20 式〔I I〕のカルボン酸の活性エステルは、式〔I I〕のカルボン酸を常法に従って、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド-トリフェニルホスフィン等の縮合剤の存在下、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物；4-ニトロフェノール、2, 4-ジニトロフェノール、2, 4, 5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させ得ることができる。
- 25

式〔I I〕のカルボン酸の活性アミドは、式〔I I〕のカルボン酸を常法に従って、例えば1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 1'-カルボニルビス(2-

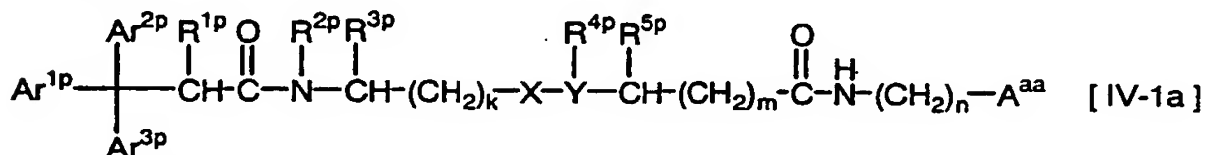
メチルイミダゾール) 等と反応させることにより得ることができる。

反応終了後、通常の処理を行い、一般式 [IV-1] で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式 [IV-1] で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、オキソ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基の保護基の除去反応を行うことにより、一般式 [I-1] の化合物を製造することができる。

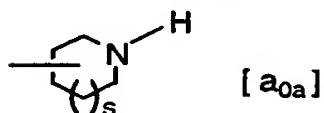
保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物 [I-1] の安定性等により異なるが、それ自体公知の方法、例えばプロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981年) 等に記載の方法又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば 0.01 モル～大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モル～大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を用いる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

製造法 2

一般式 [IV-1a]



[式中、A^{aa}は式 [a_{0a}]

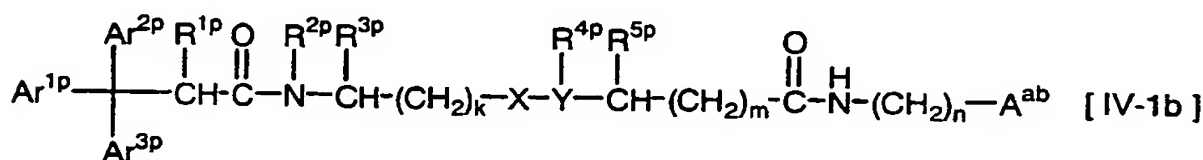


で表される基を意味し、Ar^{1p}、Ar^{2p}、Ar^{3p}、k、m、n、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、s、X及びYは前記の意味を有する] で表される化合物又はその塩と、一般式 [V]

O=R^{61a} [V]

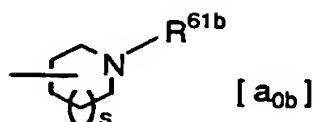
[式中、R^{61a}は炭素数1ないし10のアルキリデン基、低級アルケニリデン基、

シクロアルキリデン基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキリデン基、シクロアルケニル低級アルキリデン基又はアラルキリデン基を意味する] で表される化合物とを、還元的条件下に反応させ、一般式 [IV-1b]



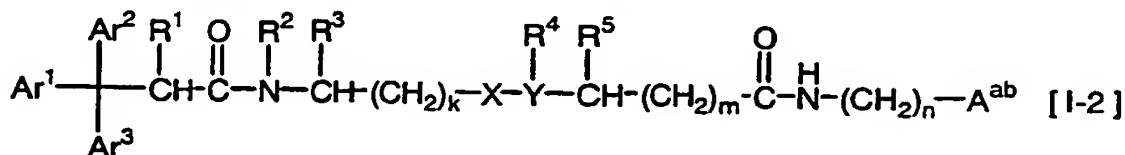
5

[式中、 A^{ab} は式 [a_{0b}]



で表される基を意味し； R^{61b} は炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 s 、 X 及び Y は前記の意味を有する] で表される化合物又はその塩とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-2]

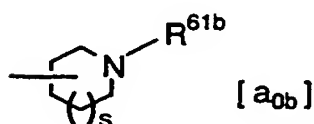
10



15

[式中、 A^{ab} 、 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 k 、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 s 、 X 及び Y は前記の意味を有する] で表される化合物又はその塩を製造することができる。

製造法2は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のAが式 [a_{0b}]



20

[式中、 R^{61b} 及び s は前記の意味を有する] で表される基である化合物、すな

わち、一般式〔I-2〕で表される化合物の製造法である。

- R^{61a}の「炭素数1ないし10のアルキリデン基、低級アルケニリデン基、シクロアルキリデン基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキリデン基、シクロアルケニル低級アルキリデン基又はアラルキリデン基」とは、それぞれ、上記の反応終了後に対応する「炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基」となりうる基を意味する。

- 一般式〔IV-1a〕で表される化合物又はその塩と、一般式〔V〕で表される化合物との還元的条件下の反応は、いわゆる、アミノ基の還元的アルキル化反応であり、通常、一般式〔IV-1a〕で表される化合物又はその塩1モルに対して、一般式〔V〕で表される化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モル用いて、還元剤の存在下又は接触還元下、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

- 当該不活性溶媒としては、例えばメタノール又はエタノール等のアルコール類、例えばジエチルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン等のエーテル類、例えばベンゼン又はトルエン等の芳香族炭化水素、例えばジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、又はそれらの混合溶媒等が挙げられ、特にメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロエタン、又はトルエン等が好ましい。

- 還元剤の存在下に本反応を行う場合、当該還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の水素化金属錯体等が挙げられ、中でも水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等が好適である。

当該還元剤の使用量は、通常、一般式〔IV-1a〕で表される化合物又はその塩1モルに対して1モルないし過剰モル、好ましくは1モル~10モルである。

反応温度は、通常、約-30℃~約200℃、好ましくは約0℃~100℃であり、反応時間は、通常、瞬時~7日間、好ましくは瞬時~24時間である。

接触還元下に本反応を行う場合、触媒としては、例えばパラジウム-炭素触媒又はラネーニッケル触媒等が挙げられる。

接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～2気圧が好ましく、また触媒の使用量は、原料の化合物〔IV-1a〕の重量1に対して、通常、1/100～1倍量、好ましくは1/100～1/10倍量である。

反応温度は、通常、約-30℃～50℃、好ましくは約0℃～室温であり、反応時間は、通常、瞬時～7日間、好ましくは瞬時～24時間である。

本反応における還元法としては、上記水素化金属錯体を用いる還元法が好適である。

- 10 本反応は、シッフ塩基が形成されやすい弱酸性条件下で行うこともできる。そのためのpH調節用に使用しうる酸としては、例えばp-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸等が挙げられる。

- 15 なお、本工程においては、還元剤の存在下又は接触還元下に反応を行わず、一般式〔IV-1a〕で表される化合物又はその塩と、一般式〔V〕で表される化合物とを反応させ、予めイミンを形成させた後、当該イミンを還元反応に付すことも可能である。

- 20 上記反応において、反応物質中に反応に関与しないオキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基等が存在する場合、当該オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基は、適宜、オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

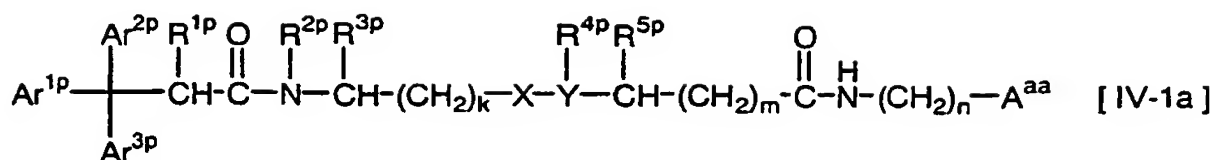
オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基等に適した保護基については、前記製造法1に記載したそれぞれの保護基がそのまま適用できる。

- 25 反応終了後、一般式〔IV-1b〕で表される化合物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式〔I-2〕の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

製造法3

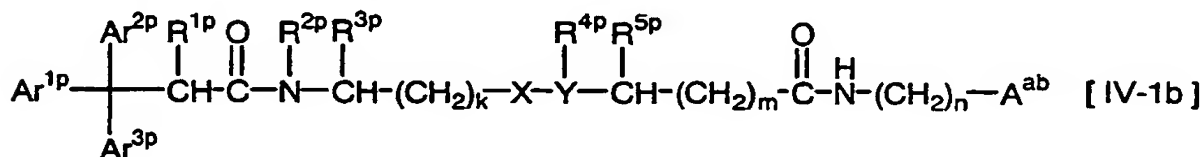
一般式〔IV-1a〕



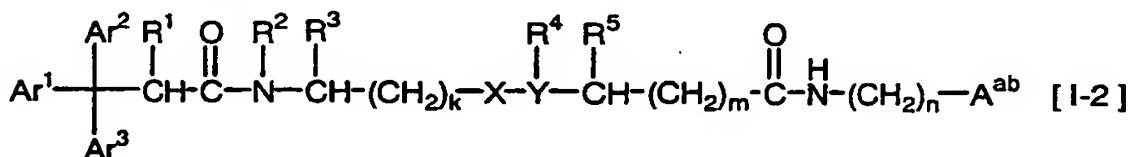
〔式中、 A^{aa} 、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 X 及び Y は前記の意味を有する〕で表される化合物又はその塩と、一般式〔VI-1〕

5 $\text{L}^1 - \text{R}^{61b}$ [VI-1]

〔式中、 L^1 は脱離基を意味し、 R^{61b} は前記の意味を有する〕で表される化合物とを反応させ、一般式〔IV-1b〕



10 〔式中、 A^{ab} 、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 X 及び Y は前記の意味を有する〕で表される化合物又はその塩とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式〔I-2〕



15 〔式中、 A^{ab} 、 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 k 、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 s 、 X 及び Y は前記の意味を有する〕で表される化合物又はその塩を製造することができる。

製造法3は、前記製造法2と同じく、一般式〔I-2〕で表される化合物の製造法である。

20 L^1 で表される「脱離基」としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メチルスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。

一般式〔IV-1a〕で表される化合物又はその塩と一般式〔VI-1〕で表される化合物との反応は、通常、式〔IV-1a〕で表される化合物又はその塩

1 モルに対して、式 [V I - 1] で表される化合物を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 2 モル用いて、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

当該不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基及び／又は反応助剤の存在下に行うことができる。

- 10 当該塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-
- 15 7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン (DBN) 等の第 3 級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特に炭酸カリウム、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンが好ましい。

- 20 当該塩基の使用量は、通常、式 [I V - 1 a] の化合物 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 3 モルとすることができる。

上記反応に使用しうる反応助剤としては、例えば、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物が挙げられ、特にヨウ化カリウムが好ましい。

- 25 当該反応助剤の使用量は、通常、式 [I V - 1 a] の化合物に対して、触媒量ないし過剰量、好ましくは触媒量ないし 1 当量とすることができる。

反応温度は、通常、約 0℃ ~ 反応に用いる溶媒の沸点まで、反応時間は、通常、10 分間 ~ 48 時間である。

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないオキシ基、水酸基、アミノ

基又はイミノ基等が存在する場合、当該オキソ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基は、適宜、オキソ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

- オキソ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基等に適した保護基については、前記
5 製造法 1 に記載したそれぞれの保護基がそのまま適用できる。

反応終了後、一般式 [IV-1b] で表される化合物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I-2] の化合物を製造することができる。

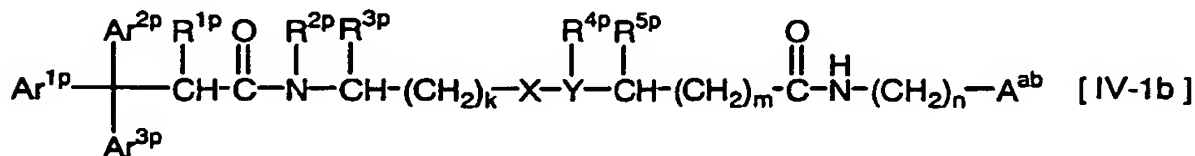
- 保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適用で
10 きる。

製造法 4

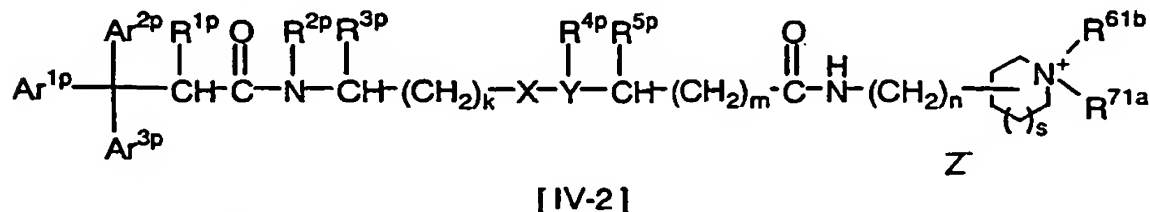
一般式 [VI-2]



- 〔式中、 L^2 は脱離基を意味し； R^{71a} は炭素数 1 ないし 10 のアルキル基、低級
15 アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラ
ルキル基を意味する〕で表される化合物又はその塩と、一般式 [IV-1b]

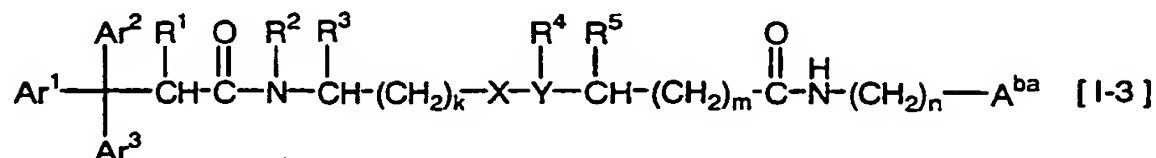


- 〔式中、 A^{ab} 、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 s 、 X 及び Y は前記の意味を有する〕で表される化合物又はその塩と
20 を反応させ、一般式 [IV-2]

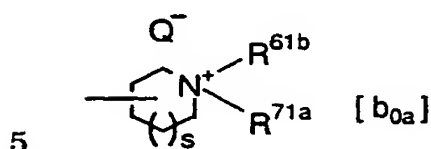


〔式中、 Z^- は陰イオンを意味し； Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^{61b} 、 R^{71a} 、 s 、 X 及び Y は前記の意味を有する〕

で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去及び／又は陰イオンを交換することにより、一般式 [I-3]

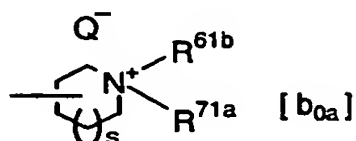


[式中、 A^{ba} は式 [b_{0a}]



で表される基を意味し、 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 k 、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{61b} 、 R^{71a} 、 s 、 X 、 Y 及び Q^- は前記の意味を有する]で表される化合物を製造することができる。

10 製造法4は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のAが式 [b_{0a}]



[式中、 R^{61b} 、 R^{71a} 、 s 及び Q^- は前記の意味を有する]で表される基である化合物、すなわち、一般式 [I-3] で表される化合物の製造法である。

15 L^2 で表される「脱離基」としては、前記製造法3において L^1 として例示した脱離基がそのまま適用できる。

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないオキソ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基等が存在する場合、当該オキソ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基は、適宜、オキソ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

20 オキソ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基等に適した保護基については、前記製造法1に記載したそれぞれの保護基がそのまま適用できる。

一般式 [VI-2] で表される化合物又はその塩と一般式 [IV-1b] で表される化合物又はその塩との反応は、通常、式 [IV-1b] で表される化合物

又はその塩 1 モルに対して、式 [V I-2] で表される化合物又はその塩を 1 モルないし過剰モル、好ましくは大過剰モル用いて、無溶媒中又は反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中、好ましくは無溶媒中で行われる。

当該不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、特にクロロホルム、アセトニトリルが好ましい。

10 また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基及び／又は反応助剤の存在下に行うことができる。

当該塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えばトリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソ
15 プロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン (DBN) 等の第 3 級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族ア
20 ミンが挙げられ、特に炭酸カリウム、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

当該塩基の使用量は、通常、式 [IV-1 b] の化合物 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ないし 3 モルとすることができる。

上記反応に使用しうる反応助剤としては、例えば、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナ
25 トリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物等が挙げられ、特にヨウ化カリウム等が好ましい。

当該反応助剤の使用量は、通常、式 [IV-1 b] の化合物に対して、触媒量ないし過剰量、好ましくは触媒量ないし 1 当量とすることができる。

反応温度は、通常、約 0℃ないし反応に用いる溶媒又は試薬の沸点まで、好ま

しくは20℃ないし反応に用いる溶媒又は試薬の沸点であり、反応時間は、通常、10分間ないし48時間、好ましくは1時間ないし10時間である。

- 反応終了後、一般式〔IV-2〕で表される化合物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常
5 常の処理を行い、一般式〔I-3〕の化合物を製造することができる。

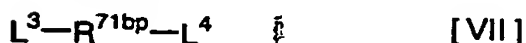
保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

- 一般式〔I-3〕の化合物は、ある種又はいくつかの種類の陰イオンを有する化合物として単離した後、当該化合物の陰イオンを別種の所望の陰イオンに交換
10 することができる。

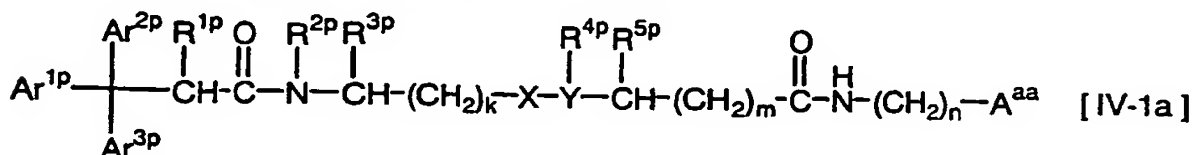
陰イオンの交換方法としては、例えば式〔I-3〕の化合物を適当な担体を充填したカラムに吸着させ、これを過剰の所望の陰イオンを有する酸の塩で処理した後、生成した所望の式〔I-3〕の化合物を溶出する方法等が挙げられる。

製造法5

- 15 一般式〔VII〕

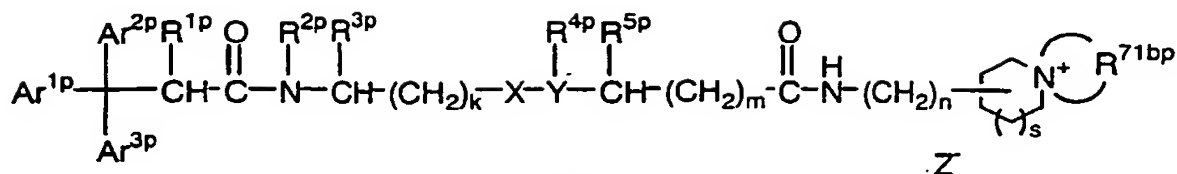


- 〔式中、 L^3 及び L^4 は、それぞれ独立して、脱離基を意味し； R^{71bp} はトリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2,3-エポキシテトラメチレン基であって、低級アルキル基及び低級アルコキシ基並びに保護されていてもよい、オキシ基及び水酸基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味する〕で表される化合物又はその塩と、一般式〔IV-1a〕



- 〔式中、 A^{aa} 、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 s 、 X 及び Y は前記の意味を有する〕で表される化合物又はその塩と
25 を反応させ、一般式〔IV-3〕

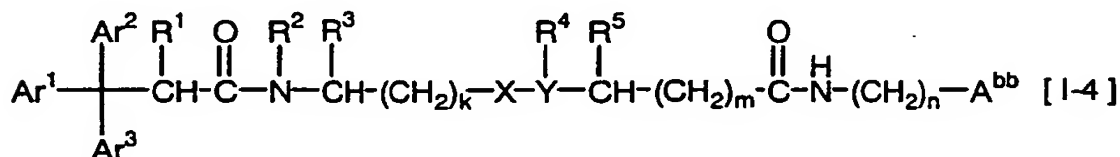
37



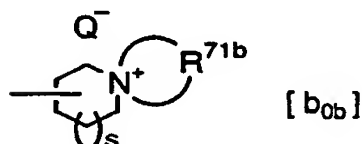
[IV-3]

〔式中、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^{71bp} 、 s 、 X 、 Y 及び Z^- は前記の意味を有する〕で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去及び／又は陰イオンを交換することにより、一般式〔I-

5 4〕

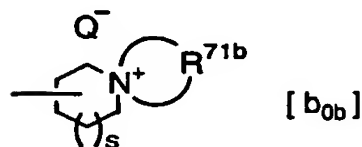


〔式中、 A^{bb} は式〔 b_{0b} 〕



で表される基を意味し、 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{71b} 、 k 、 m 、 n 、 s 、 X 、 Y 及び Q^- は前記の意味を有する〕で表される化合物を製造することができる。

製造法5は、一般式〔I〕で表される本発明化合物のうち、式中のAが式〔 b_{0b} 〕



15 〔式中、 R^{71b} 、 s 及び Q^- は前記の意味を有する〕で表される基である化合物、すなわち、一般式〔I-4〕で表される化合物の製造法である。

L^3 又は L^4 で表される「脱離基」としては、前記製造法3において L^1 として例示した脱離基が、それぞれ独立してそのまま適用できる。

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないオキシ基、水酸基、アミノ
20 基又はイミノ基等が存在する場合、当該オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ

基は、適宜、オキソ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

オキソ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基等に適した保護基については、前記製造法1に記載したそれぞれの保護基がそのまま適用できる。

- 5 一般式〔IV-1a〕で表される化合物又はその塩と一般式〔VII〕で表される化合物又はその塩との反応は、通常、式〔IV-1a〕で表される化合物又はその塩1モルに対して、式〔VII〕で表される化合物又はその塩を1モルないし過剰モル、好ましくは1ないし5モル用いて、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。
- 10 当該不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はそ
- 15 れらの混合溶媒等が挙げられ、特にクロロホルム、アセトニトリルが好ましい。

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基及び／又は反応助剤の存在下に行うことができる。

- 当該塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；
- 20 例えばトリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N，N-ジメチルアニリン、1，8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカ-7-エン（DBU）、1，5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナ-5-エン（DBN）等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族ア
- 25 ミンが挙げられ、特に炭酸カリウム、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

当該塩基の使用量は、通常、式〔IV-1a〕の化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1ないし3モルとすることができる。

上記反応に使用しうる反応助剤としては、例えば、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物等が挙げられ、特にヨウ化カリウム等が好ましい。

当該反応助剤の使用量は、通常、式 [I V-1 a] の化合物に対して、触媒量
5 ないし過剰量、好ましくは触媒量ないし1当量とすることができる。

反応温度は、通常、約0℃ないし反応に用いる溶媒又は試薬の沸点まで、好ましくは20℃ないし反応に用いる溶媒又は試薬の沸点であり、反応時間は、通常、10分間ないし48時間、好ましくは1時間ないし10時間である。

反応終了後、一般式 [I V-3] で表される化合物に保護基が存在する場合、
10 当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行うか、必要に応じて陰イオンの交換を行い、一般式 [I-4] の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用でき、陰イオンの交換については前記製造法4に記載した方法がそのまま適用できる。
15 る。

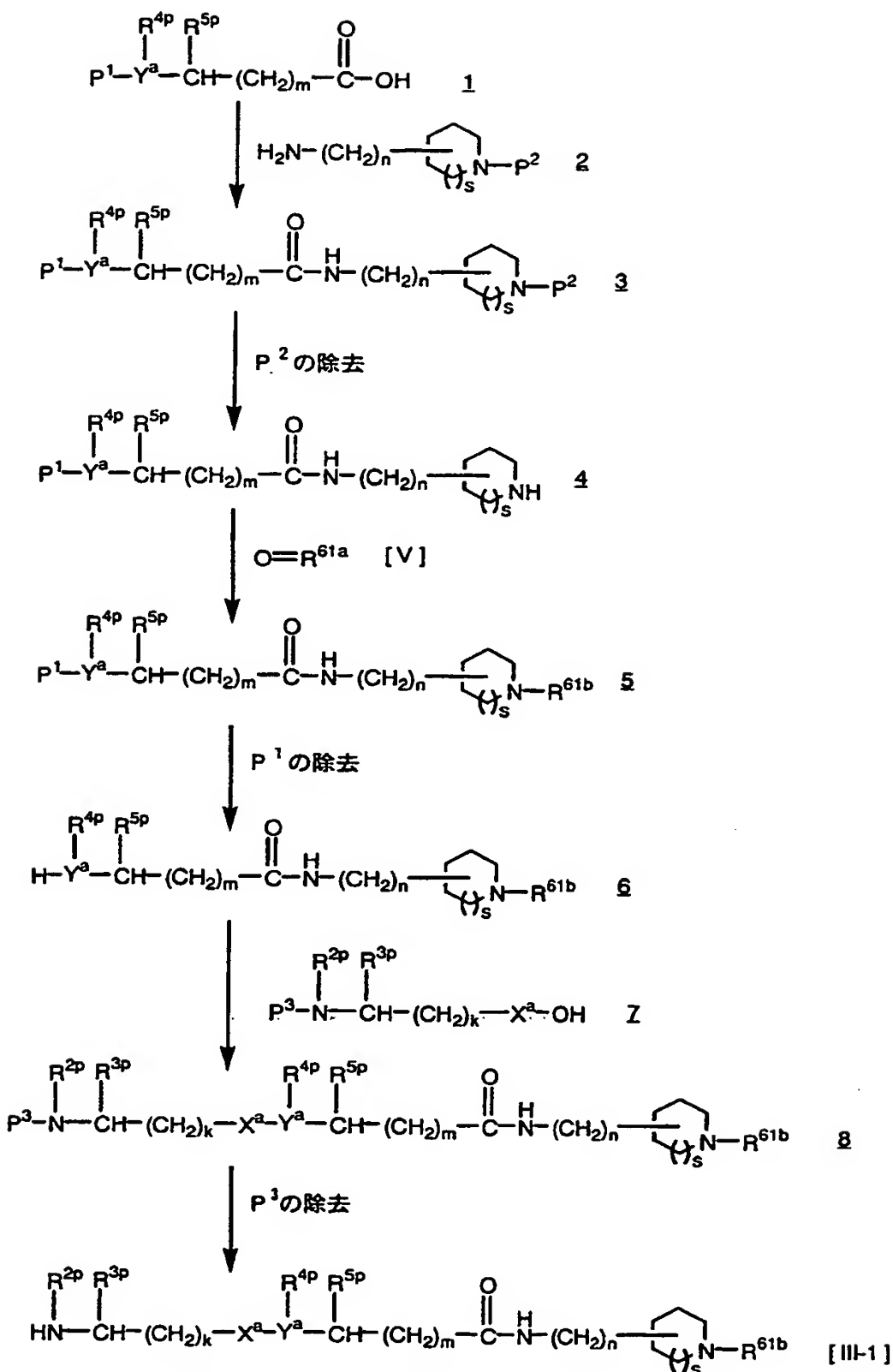
上記の方法により得られた一般式 [I-1]、[I-2]、[I-3] 又は [I-4] の化合物の単離・精製は、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせて行うこと
20 により達成される。

一般式 [I-1] 又は [I-2] の化合物は、常法により医薬として許容されうる塩とすることができ、また逆に塩から遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

一般式 [I I]、[I I I]、[I V-1 a]、[V]、[V I-1]、[V
25 I-2] 又は [V I I] で表される化合物は、例えば市販品を用いるか、文献記載の方法 [エム・ボダンスキー (M. Bodansky) 及びエム・エイ・オンデッティ (M. A. Ondetti) 著、ペプチド・シンセシス、インターサイエンス、ニューヨーク (Peptide Synthesis, New York)、1966年；エフ・エム・フィン (F. M. Finn) 及びケイ・ホフマ

ン (K. Hofmann) 著、ザ・プロテインズ (The proteins)、
第2巻；エイチ・ネンラス (H. Nenrath) 及びアール・エル・ヒル (R.
L. Hill) 編集、アカデミック・プレス・インコーポレイテッド、ニューヨー
ク (Academic Press Inc., New York)、1976
5 年；泉屋信夫他著、ペプチド合成、丸善 (株)、1975年；特開昭62-21
5588号公報等参照] 又はこれらの方法に準ずる方法、あるいは以下の方法又
は実施例・参考例に記載する方法等により製造することができる。

製造法A



〔式中、 P^1 及び P^3 はアミノ基又はイミノ基の保護基を意味し； P^2 はイミノ基の保護基を意味し； X^a はカルボニル基を意味し； Y^a は窒素原子を意味し； k 、

m、n、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^{61a} 、 R^{61b} 及びsは前記の意味を有する]

本製造法は一般式 [I I I - 1] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 [I I I - 1] で表される化合物は、一般式 1 で表される化合物に一般式 2 で表される化合物を作用させ一般式 3 で表される化合物とし、該化合物 3 の保護基 P^2 を除去した化合物 4 に一般式 [V] で表される化合物を作用させ一般式 5 で表される化合物とし、次いで、該化合物 5 の保護基 P^1 を除去した化合物 6 に一般式 7 で表される化合物を作用させ一般式 8 で表される化合物とし、最後に該化合物 8 の保護基 P^3 を除去することにより製造することができる。

化合物 1 から化合物 3 を製造する工程及び化合物 1 から化合物 3 を製造する工程は、それぞれ、前記製造法 1 で一般式 [I I] で表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性誘導体と一般式 [I I I] で表される化合物又はその塩とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

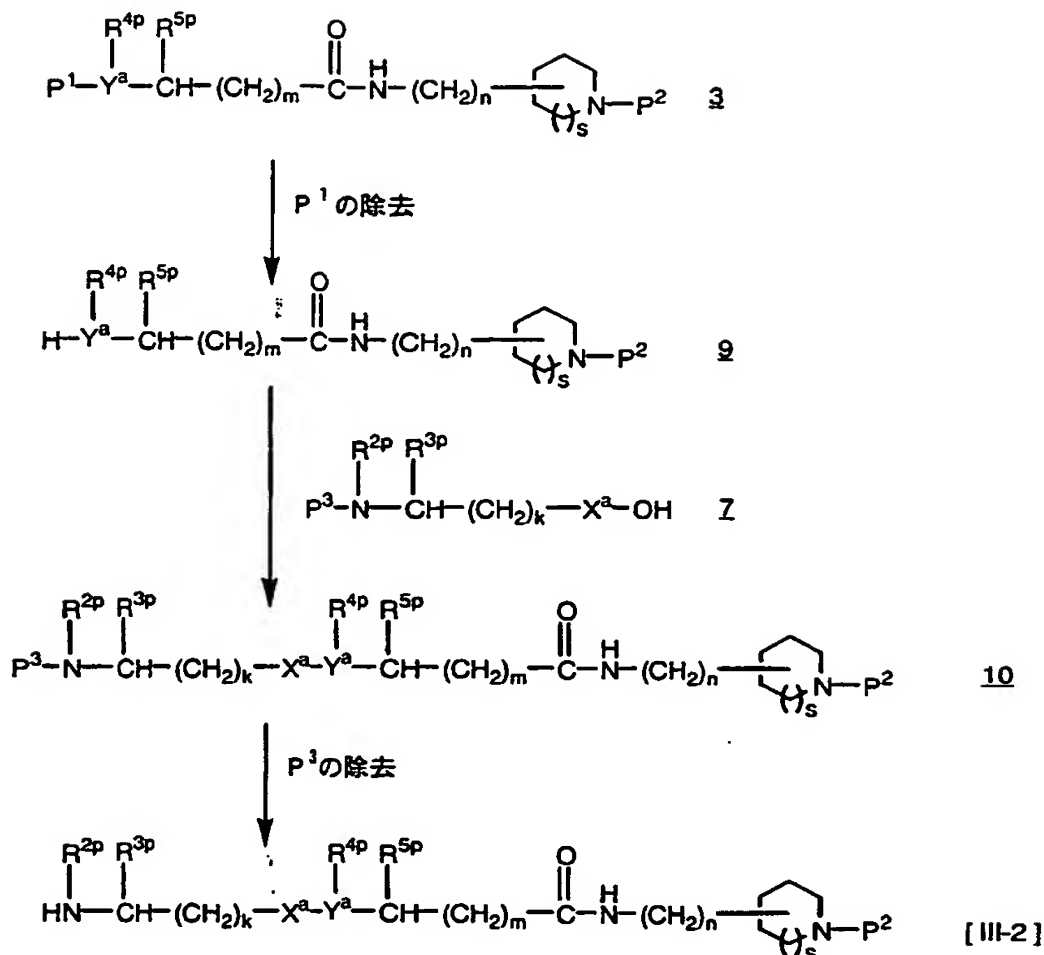
P^1 、 P^2 又は P^3 で表されるアミノ基又はイミノ基の保護基としては、前記製造法 1 に記載したアミノ基又はイミノ基の保護基を挙げることができる。

当該保護基を除去する工程は、それぞれ、前記製造法 1 に記載した文献記載の方法に従って行うことができる。

化合物 4 から化合物 5 を製造する工程は、前記製造法 2 で一般式 [I V - 1 a] で表される化合物又はその塩と一般式 [V] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

なお、一般式 1、2又は7で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは実施例・参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法 B



〔式中、 k 、 m 、 n 、 P^1 、 P^2 、 P^3 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 s 、 X^a 及び Y^a は前記の意味を有する〕

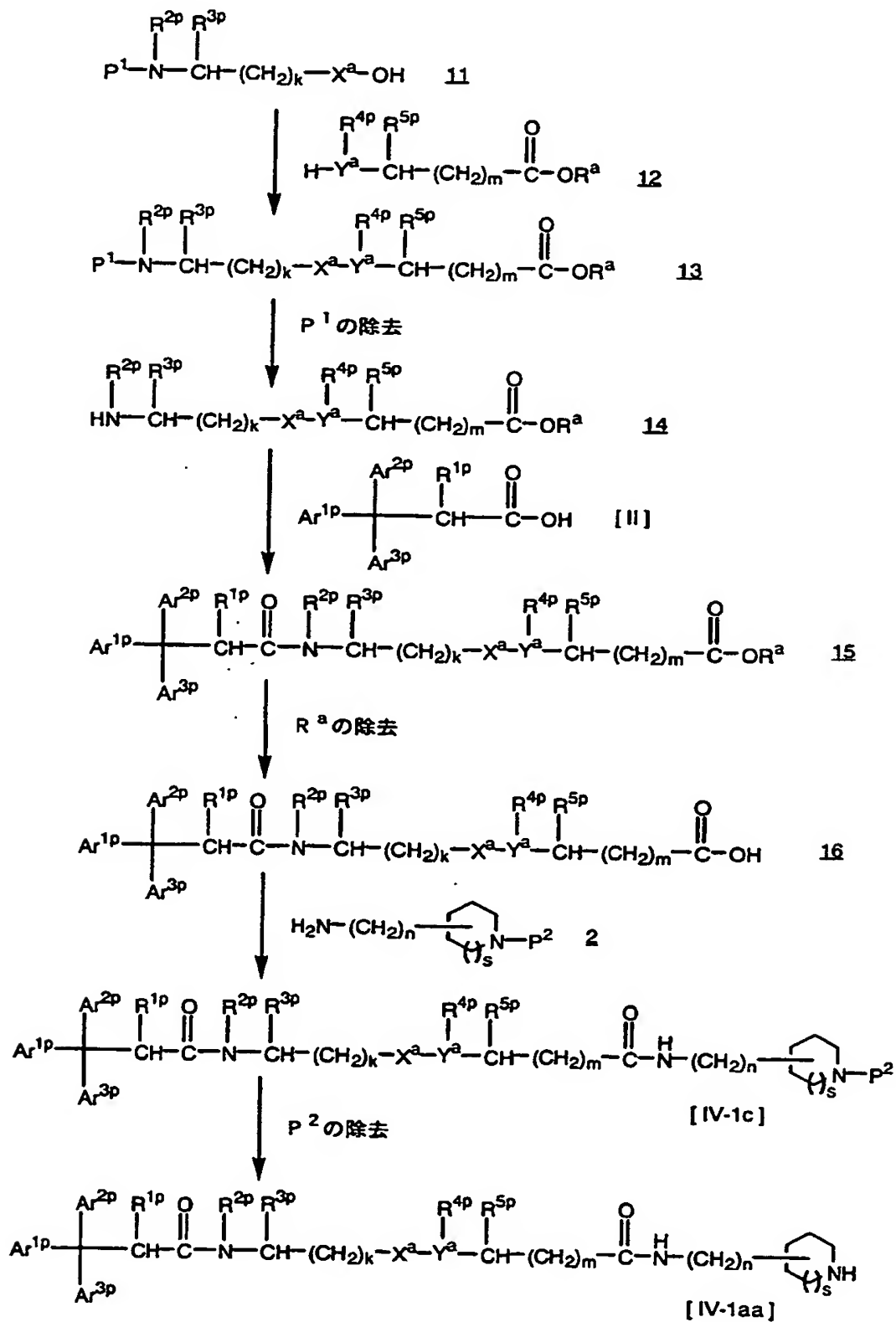
本製造法は一般式〔III-2〕で表される化合物の製造法である。本製造法
5 によれば、一般式〔III-2〕で表される化合物は、一般式3で表される化合物の保護基 P^1 を除去して一般式9で表される化合物とし、該化合物9に一般式7で表される化合物を作用させ一般式10で表される化合物とし、最後に該化合物10の保護基 P^3 を除去することにより製造することができる。

化合物9から化合物10を製造する工程は、前記製造法1で一般式〔II〕で
10 表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性誘導体と一般式〔III〕で表される化合物又はその塩とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

P^1 又は P^3 で表されるアミノ基又はイミノ基の保護基を除去する工程は、それ

それ、前記製造法 1 に記載した文献記載の方法に従って行うことができる。

製造法 C



[式中、 R^a は低級アルキル基を意味し； Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 P^1 、 P^2 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 s 、 X^a 及び Y^a は前記の意味を有する]

本製造法は一般式 [IV-1 a a] で表される化合物の製造法である。本製造
5 法によれば、一般式 [IV-1 a a] で表される化合物は、一般式 1 1 で表され
る化合物に一般式 1 2 で表される化合物を作用させ一般式 1 3 で表される化合物
とし、該化合物 1 3 の保護基 P^1 を除去した化合物 1 4 に一般式 [I I] で表さ
れる化合物を作用させ一般式 1 5 で表される化合物とし、次いで、該化合物 1 5
10 の低級アルキル基 R^a を除去した化合物 1 6 に一般式 2 で表される化合物を作用
させ一般式 [IV-1 c] で表される化合物とし、最後に該化合物 [IV-1 c]
の保護基 P^2 を除去することにより製造することができる。

化合物 1 1 から化合物 1 3 を製造する工程、化合物 1 4 から化合物 1 5 を製造
する工程及び化合物 1 6 から化合物 [IV-1 c] を製造する工程は、それぞれ、
前記製造法 1 で一般式 [I I] で表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性
15 誘導体と一般式 [I I I] で表される化合物又はその塩とを反応させる工程と同
様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。
る。

P^1 又は P^2 で表されるアミノ基又はイミノ基の保護基を除去する工程及び R^a
で表される低級アルキル基を除去する工程は、それぞれ、前記製造法 1 に記載し
20 た文献記載の方法に従って行うことができる。

なお、一般式 1 1 又は 1 2 で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法
若しくは実施例・参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組
み合わせるにより製造することができる。

本発明の化合物の有用性は、以下に示すムスカリン受容体結合阻害試験及び各
25 種ムスカリン受容体拮抗試験によって実証される。

ムスカリン受容体結合阻害試験

ハーグリーブス (Hargreaves) らの方法 [Br. J. Pharmacol., 107 巻, 494-501 頁 (1992 年)] を改良して行った。す
なわち、CHO 細胞に発現させたヒト m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 及び m_5 のムスカリン

性アセチルコリンレセプター (Receptor Biology社製)、0.2 nM [^3H] -N-メチルスコポラミン (82 Ci/mmol, New England Nuclear製) 及び被検化合物を0.5 mlの50 mM トリス-塩酸、10 mM MgCl_2 、1 mM EDTA 溶液 (pH 7.4) 中で室温 (約 20~25℃)、120 分間インキュベートした後グラスフィルター (Packard ユニフィルタープレート GF/C) で吸引濾過し、1 ml の氷冷した トリス-塩酸バッファーで4回洗浄した。フィルターを50℃で1時間乾燥後、シンチレーター (Packard マイクロシンチ0) を加えてフィルターに吸着した [^3H] -N-メチルスコポラミンの放射活性をマイクロプレートシンチレーションカウンター (Packard トップカウント) で測定した。なお [^3H] -N-メチルスコポラミンの受容体非特異的結合は、1 μM N-メチルスコポラミンを添加して求めた。本発明化合物のムスカリン受容体に対する結合親和性を、チェン及びプルソフ (Cheng and Prusoff) の方法 [Biochem. Pharmacol., 22巻, 3099-3108頁 (1973年)] に従って、標識リガンドである [^3H] -N-メチルスコポラミンの結合を50%抑制する被検化合物の濃度 (IC_{50}) より算出した解離定数 (K_i) により表した。その結果を表1-1及び表1-2に示す。

表1-1 ムスカリン m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 及び m_5 受容体結合阻害作用

化合物	$K_i(\text{nM})$					選択性(倍)			
	m_1	m_2	m_3	m_4	m_5	m_1/m_3	m_2/m_3	m_4/m_3	m_5/m_3
実施例 6	860	250	1.8	66	82	480	140	37	46
実施例12	140	34	0.38	18	32	370	89	47	84
実施例19	270	30	0.75	8.1	19	360	40	11	25
実施例28	130	85	1.2	36	220	110	71	30	180

表1-2 ムスカリン m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 及び m_5 受容体結合阻害作用

	Ki(nM)					選択性(倍)			
	m_1	m_2	m_3	m_4	m_5	m_1/m_3	m_2/m_3	m_4/m_3	m_5/m_3
実施例 133	>2500	810	3.2	140	1600	>780	250	44	500
実施例 144	110	110	1.3	27	230	85	85	21	180
実施例 146	1200	1000	15	360	490	80	67	24	33
実施例 150	150	490	4.7	310	850	32	100	66	180
実施例 151	450	460	3.5	74	890	130	130	21	250

上記表1-1及び表1-2に示す結果から明らかなように、本発明の化合物はムスカリン m_1 、 m_2 、 m_4 及び m_5 受容体よりも m_3 受容体に対してはるかに強い結合阻害活性を示した。

5

ムスカリン受容体拮抗試験 (in vitro)

1) 摘出ラット右心房における M_2 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。SD系雄性ラット(300~500g)を脱血致死させ、右心房を摘出した。標本を20mlのクレブス-ヘンゼライト栄養液(95% O_2 、5% CO_2 通気、32℃)で満たしたマグヌス管内に初期張力0.5gにて等尺性に懸垂した。拍動数は心拍計を用いて記録した。30分間平衡化した後、カルバコール(10^{-9} ~ 10^{-6} M)を低濃度から3倍用量にて累積的に投与し、拍動数の減少を測定して、コントロールの用量反応曲線を得た。新鮮液にて洗浄し拍動数が回復した後、被験化合物を投与し、その10分後に再びカルバコールを累積的に投与した。カルバコールによる反応は、カルバコール投与前の拍動数を100%として表した。本発明の化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力(K_B 値)を求めた。その結果を表2-1及び表2-2に示す。

2) 摘出ラット気管における気道 M_3 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。SD系雄性ラット(300~500g)を脱血致死させ、気管を摘出した。気管を2mm幅のリング状にしたのち、腹側軟骨部

20

- 分を切り開き横切標本を作成した。標本を5 mlのクレブスーヘンゼライト栄養液（95%O₂，5%CO₂通気，32℃）で満たしたマグヌス管内に、初期張力1.0g、静止張力0.6gにて懸垂した。標本の張力は等尺性に記録した。1時間平衡化した後、10⁻⁴Mのカルバコールにより2回収縮させ、2回目のカルバコール収縮をリファレンスの収縮とした。新鮮液にて洗浄し基線に戻った後、被験化合物を投与し（あるいは無処置）、その10分後からカルバコール（10⁻⁸～10⁻³M）を3倍用量で累積的に投与し、用量反応曲線を得た。用量反応曲線は各標本におけるリファレンスの収縮を100%として表した。被験化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力（K_B値）を求めた。その結果を表2-1及び表2-2に示す。

表2-1 ムスカリン受容体拮抗作用(in vitro)

化合物	K _B (nM)		選択性(倍)
	右心房M ₂	気管M ₃	M ₂ /M ₃
実施例12	160	2.3	70

表2-2 ムスカリン受容体拮抗作用(in vitro)

	K _B (nM)		選択性(倍)
	右心房M ₂	気管M ₃	M ₂ /M ₃
実施例 133	41	0.71	58

- 上記表2-1及び表2-2に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は右心房M₂より気管M₃の受容体に対しはるかに強く拮抗した。したがって、本発明の化合物は気管M₃受容体に、より選択的な化合物である。

ムスカリン受容体拮抗試験 (in vivo)

1) M_1 受容体拮抗試験 (頸椎離断ラットにおけるマクニールー A-343 誘発昇圧反応に対する抑制作用)

SD系雄性ラット (300~500 g) は、ペントバルビタール (50 mg/kg) を腹腔内投与することにより麻酔した。喉部切開手術により気道にカニューレーションを行った。更に、大腿部切開手術により、大腿動静脈をそれぞれ剥離し、カニューレーションを施した。大腿動脈及び大腿静脈カニューレは、それぞれ心拍数測定及び薬物投与ルートとした。小動物用人工呼吸器 (タイプ 7025, ウゴバジル社) を用いて 1 回換気量 6 ml/kg 及び呼吸数 90 breath/min の条件下で人工換気を行った。心拍数及び血圧の変化は、圧トランスデューサー (DX-312, 日本光電社) を介して、心拍数計 (AT-601G, 日本光電社) 及び血圧計 (AP-641G, 日本光電社) にて測定した。血圧が安定した後、後頭部より注射針を刺入し頸椎を離断した。平均血圧が 70 mmHg 以下に低下した後に、被験薬物 (薬物処置群) あるいは生理食塩液 (コントロール群) を静脈内投与した。その 5 分後、マクニールー A-343 (0.3 mg/kg) を静脈内投与し、惹起される昇圧変化を記録した。本実験では、1 個体の動物につき 1 用量の評価を実施した。被験薬物によるマクニールー A-343 誘発昇圧反応に対する抑制効果 (抑制率) は次式にて求めた。

$$\text{抑制率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{薬物処置群の血圧の変化}}{\text{コントロール群の血圧の変化}} \right) \times 100$$

被験薬物各用量の抑制率より、50% 抑制用量 (ED_{50} ; $\mu\text{g/kg}$) を算出し、被験薬物の M_1 受容体拮抗効力として表 3-1 及び表 3-2 に示した。

2) M_2 受容体拮抗試験 (ラットにおけるアセチルコリン誘発徐脈反応に対する抑制作用)

SD系雄性ラット (300~500 g) は、ウレタン (1 g/kg) 及び α -クロラロース (50 mg/kg) を腹腔内投与することにより麻酔した。喉部切開手術により気道、頸動脈及び頸静脈を剥離し、カニューレーションを行った。頸動脈及び頸静脈カニューレは、それぞれ心拍数測定及び薬物投与ルートとした。サクシニルコリン (5 mg/body) 皮下投与により自発呼吸を停止させた後、

小動物用人工呼吸器（モデル681，ハーバード社）を用いて1回換気量6ml/kg及び呼吸数90 breath/minの条件下で人工換気を行った。心拍数及び血圧の変化は、圧トランスデューサー（DX-312，日本光電社）を介して、心拍数計（AP-601G，日本光電社）及び血圧計（AP-641G，日本光電社）にて測定した。約10分間安定させた後、アセチルコリン（10 μg/kg）静脈内投与による心拍数の変化の平均値を求め、その個体の薬物投与前値（Pre値）とした。Pre値を算出後、被験薬物（薬物処置群）あるいは生理食塩液（コントロール群）を静脈内投与した。その5分後にアセチルコリンを静脈内投与し、惹起される心拍数の変化を記録した。本実験では、1個体の動物につき1用量の評価を実施した。被験薬物及び生理食塩液によるアセチルコリン誘発徐脈反応の変化（% of Pre値）は第1式にて求めた。

第1式：

$$\% \text{ of Pre 値} = \frac{\text{被験薬物 (生理食塩液) 投与後の心拍数の変化}}{\text{被験薬物 (生理食塩液) 投与前の心拍数の変化 (Pre 値)}} \times 100$$

被験薬物によるアセチルコリン誘発徐脈反応に対する抑制効果（抑制率）は第2式にて求めた。

$$\text{第2式： 抑制率(\%)} = \left(1 - \frac{\% \text{ of Pre 値 (薬物処置群)}}{\% \text{ of Pre 値 (コントロール群)}}\right) \times 100$$

被験薬物各用量の抑制率より、50%抑制用量（ED₅₀；μg/kg）を算出し、被験薬物のM₂受容体拮抗効力として表3-1及び表3-2に示した。

3) M₃受容体拮抗試験（ラットにおけるアセチルコリン誘発気道抵抗上昇反応に対する抑制作用）

SD系雄性ラット（300～500g）は、ウレタン（1g/kg）及びα-クロラロース（50mg/kg）を腹腔内投与することにより麻酔した。喉部切開手術により気道及び頸静脈を剥離し、カニューレーションを行った。頸静脈カニューレは薬物投与ルートとした。サクシニルコリン（5mg/body）皮下投与により自発呼吸を停止させた後、ラットをプレチスモボックス（PLYAN，バクスコ社）に移し、小動物用人工呼吸器（モデル681，ハーバード社）を用

いて1回換気量6ml/kg及び呼吸数90breath/minの条件下で人工換気を行った。気流量及び肺胞内圧の測定、気道抵抗及び肺コンプライアンスの算出及び記録を肺機能解析装置（モデル6、バクスコ社）を用いて行った。約10分間安定させた後、アセチルコリン（50μg/kg）静脈内投与により惹起される気道抵抗値の変化を、5分間隔で2回測定した。2回目のアセチルコリン投与による気道抵抗値の変化を、その個体の薬物投与前値（Pre値）とした。2回目のアセチルコリン誘発反応測定5分後に、被験薬物あるいは生理食塩液を静脈内投与した。更にその5分後、アセチルコリンを投与し、惹起される気道抵抗値の変化を測定した。本実験では、1個体の動物につき1用量の評価を実施した。被験薬物及び生理食塩液によるアセチルコリン誘発気道抵抗上昇反応の変化（% of Pre値）は第1式にて求めた。

第1式：

$$\% \text{ of Pre 値} = \frac{\text{被験薬物 (生理食塩液) 投与後の気道抵抗値の変化}}{\text{被験薬物 (生理食塩液) 投与前の気道抵抗値の変化 (Pre 値)}} \times 100$$

被験薬物によるアセチルコリン誘発気道抵抗上昇反応に対する抑制効果(抑制率)は第2式にて求めた。

$$\text{第2式： 抑制率(\%)} = \left(1 - \frac{\% \text{ of Pre 値 (薬物処置群)}}{\% \text{ of Pre 値 (コントロール群)}}\right) \times 100$$

被験薬物各用量の抑制率より、50%抑制用量（ED₅₀；μg/kg）を算出し、被験薬物のM₃受容体拮抗効力として表3-1及び表3-2に示した。

表3-1 ムスカリン受容体拮抗作用(in vivo)

化合物	ED ₅₀ (μg/kg, i.v.)			選択性(倍)	
	昇圧 M ₁	徐脈 M ₂	気道収縮 M ₃	M ₁ /M ₃	M ₂ /M ₃
実施例12	>3000	1550	15	>200	100
アトロピン	19	5.2	4.3	4.4	1.2

表3-2 ムスカリン受容体拮抗作用(in vivo)

	ED ₅₀ (ug/kg, i.v.)			選択性(倍)	
	昇圧 M ₁	徐脈 M ₂	気道収縮 M ₃	M ₁ /M ₃	M ₂ /M ₃
実施例 133	> 300	114	2.1	>143	54
アトロピン	19	5.2	4.3	4.4	1.2

上記表3-1及び表3-2に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は in vivoにおいても高いM₃選択性を示した。

5 4) M₃受容体拮抗試験(麻酔イヌにおける気管支拡張作用)

- 被験薬物吸入投与後の気管支拡張作用は、メサコリン吸入誘発試験における呼吸抵抗上昇反応に対する抑制効果を測定することにより評価した。実験には、12~36ヶ月齢(10~15kg)の雄性ビーグル犬を使用した。ペントバルビタール(30mg/kg)静脈内投与により麻酔後、気管カニューレを挿入した。
- 10 呼吸状態が安定した後に、アストグラフ(TCK-6100H, チェスト社)に接続、3Hzオシレーション法によるメサコリン吸入誘発試験を行った。吸入誘発薬のメサコリンは、生理食塩水にて、40000μg/mlより順次20000、10000、5000、2500、1250、625、312.5、156、78μg/mlの10段階の濃度に希釈した。このメサコリン溶液をアストグラフ
- 15 フ中のネブライザー(噴霧器)を用い、低濃度より1分間ずつ吸入させ、呼吸抵抗の変化を連続的に描記した。呼吸抵抗が初期値の2倍になるメサコリン濃度をメサコリン反応閾値とした。被験薬物評価前に、薬物無処置下のメサコリン反応閾値¹⁾を1週間間隔で少なくとも2回以上測定し、再現性のある反応を示すイヌを選別した。
- 20 被験薬物(1mg/ml)の吸入投与は、ペントバルビタール麻酔(30mg/kg, i.v.)下、アストグラフのネブライザーを用いて10分間行った。吸入投与後、ペントバルビタールを必要に応じて追加投与し、麻酔を維持した。吸入投与4時間後に、メサコリン吸入誘発試験を行い、被験薬物投与後のメサコ

リン反応閾値²⁾を測定した。被験薬物の気管支拡張作用 (shift 値) は、次式より求めた。

$$\text{shift 値} = \frac{\text{薬物投与後のメサコリン反応閾値}^{2)}}{\text{薬物無処置下のメサコリン反応閾値}^{1)}}$$

表4 ムスカリン受容体拮抗作用 (in vivo; 麻酔イヌ)

	Shift (fold)
	気道収縮 M ₃
実施例 133	20.2
実施例 151	> 40.0

- 5 上記表4に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は強い気管支拡張作用及び持続性を示した。

- 10 以上のとおり、本発明の式 [I] の化合物は、強力かつ選択的なムスカリンM₃受容体拮抗作用を示す。したがって、副作用の少ない安全な医薬として、殊に、例えば慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、肺気腫及び鼻炎等の呼吸器系疾患；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、胃十二指腸潰瘍、消化管の痙攣又は運動機能亢進、憩室炎及び消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛等の消化器疾患；神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣若しくは慢性膀胱炎等の疾患における尿失禁、尿意切迫感及び頻尿等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患；及び乗り物酔いの処置のために、患者に対し経口的又は非経口的に投与することができる。

- 15 本発明の化合物は、上記の如き疾患の治療又は予防のために実際に使用するに際して、常法に従い、薬学的に許容されうる添加剤とともに、投与に適した剤形に製剤化することができる。該添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、
20 デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白

色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、
5 軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤を用いて製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；例えばシロップ剤、エリキシル剤、注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形のものであってもよい。また、特に注射剤は、予め生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させた形態であっててもよく、又は用時に生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させて用いる粉末形態であっててもよく、更に
10 場合によっては緩衝剤や保存剤を含有させてもよい。

また、経口投与製剤としては、通常の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の他、エアロゾル若しくは乾燥粉末吸入剤形又は香料若しくは着色剤を含むエリキシル剤若しくは懸濁液の形とすることができる。

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤の1.0～100重量%、好ましくは
20 は1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

本発明の化合物を薬剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.1～100mg/kg
25 を1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001～10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何

ら限定されるものではない。

実施例 1

N-(2-{3-({(3R)-1-(2-メチルブチル)-3-ピペリジル}
メチル) アミノ-3-オキソプロピル} アミノ-2-オキソエチル)-3, 3,

5 3-トリフェニルプロパンアミド

(工程 1)

3-(2-{(tert-ブトキシカルボニル) アミノ} アセチルアミノ) プロピオン酸エチルの合成

3-アミノプロピオン酸エチル・一塩酸塩 1. 5 g 及び 2-{(tert-ブ
 10 トキシカルボニル) アミノ} 酢酸 1. 7 g のクロロホルム 50 ml 溶液に、1-
 ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 1. 6 g、1-エチル-3-(3-ジ
 メチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 2. 3 g 及び トリエチルアミ
 ン 1. 4 ml を室温にて順次加え、同温度にて 2 時間攪拌した。反応液をクロロ
 15 ホルムにて希釈し、飽和重曹水、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水にて順次洗
 浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/4)
 にて精製し、表題化合物 2. 0 g を得た。

(工程 2)

3-{(2-アミノアセチル) アミノ} プロピオン酸エチル・一塩酸塩の合成
 20 3-(2-{(tert-ブトキシカルボニル) アミノ} アセチルアミノ) プ
 ロピオン酸エチル 2. 0 g を 10%塩酸-メタノール 30 ml に溶解し、室温に
 て 15 時間攪拌した。反応液を減圧留去することにより表題化合物 1. 52 g を
 得た。

(工程 3)

25 3-(2-{(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) アミノ} アセチルア
 ミノ) プロピオン酸エチルの合成

3-{(2-アミノアセチル) アミノ} プロピオン酸エチル・一塩酸塩 1. 5
 2 g 及び 3, 3, 3-トリフェニルプロピオン酸 2. 18 g のクロロホルム 20
 ml 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 1. 46 g、1-エ

チルー 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 2. 07 g 及びトリエチルアミン 2. 0 ml を室温にて順次加え、同温度にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、1 N 塩酸、水にて順次洗浄後、セライト濾過した後、濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～クロロホルム／メタノール＝10／1）にて精製し、表題化合物 1. 7 g を得た。

（工程 4）

3 - (2 - { (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) アミノ } アセチルアミノ) プロピオン酸の合成

3 - (2 - { (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) アミノ } アセチルアミノ) プロピオン酸エチル 1. 7 g をテトラヒドロフラン 70 ml - メタノール 20 ml 混液に溶解し、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 5. 0 ml を室温にて加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣に 1 N 塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチル抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 1. 10 g を得た。

（工程 5）

N - (2 - { 3 - ({ (3R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ピペリジル } メチル) アミノ - 3 - オキソプロピル } アミノ - 2 - オキソエチル) - 3, 3, 3 - トリフェニルプロパンアミドの合成

(3R) - 3 - アミノメチルー 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン 0. 55 g 及び 3 - (2 - { (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) アミノ } アセチルアミノ) プロピオン酸 1. 1 g の N, N - ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 0. 52 g、1 - エチルー 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 0. 75 g を室温にて順次加え、同温度にて 2 時間攪拌した後、トリエチルアミン 2. 0 ml 及びクロロホルム 10 ml を室温にて加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去して酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、10% クエン酸水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧

留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／メタノール＝１９／１）にて精製し、表題化合物１．４１ｇを得た。

（工程６）

５ $N-(2-\{3-((3S)-3\text{-ピペリジルメチル})アミノ-3\text{-オキソプロピル}\}アミノ-2\text{-オキソエチル})-3,3,3\text{-トリフェニルプロパンアミド}\cdot\text{一塩酸塩}$ の合成

１０ $N-(2-\{3-((3R)-1-(tert\text{-ブトキシカルボニル})-3\text{-ピペリジル}\}メチル)アミノ-3\text{-オキソプロピル}\}アミノ-2\text{-オキソエチル})-3,3,3\text{-トリフェニルプロパンアミド}$ を用い、実施例１工程２と同様の方法にて表題化合物を製造した。

（工程７）

$N-(2-\{3-((3R)-1-(2\text{-メチルブチル})-3\text{-ピペリジル}\}メチル)アミノ-3\text{-オキソプロピル}\}アミノ-2\text{-オキソエチル})-3,3,3\text{-トリフェニルプロパンアミド}$ の合成

１５ $N-(2-\{3-((3S)-3\text{-ピペリジルメチル})アミノ-3\text{-オキソプロピル}\}アミノ-2\text{-オキソエチル})-3,3,3\text{-トリフェニルプロパンアミド}\cdot\text{一塩酸塩}$ ２００ｍｇのテトラヒドロフラン１０ｍｌ溶液に、２－メチルブタナール０．１０ｍｌ及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム２３０ｍｇを室温にて順次加え、同温度にて２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、
 ２０ 飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／メタノール＝１９／１～４／１）にて精製し、表題化合物１５８ｍｇを無色固体として得た。

２５ $^1H\text{-NMR}$ ($CDCl_3$, δ ppm) : ０．８９ (３Ｈ, d, $J=6.6$ Hz), ０．９０ (３Ｈ, d, $J=6.6$ Hz), ０．９５－１．２０ (２Ｈ, m), １．３２－１．５０ (１Ｈ, m), １．５０－２．４２ (１１Ｈ, m), ２．６０－２．９５ (２Ｈ, m), ３．０５－３．２５ (２Ｈ, m), ３．３４－３．５０ (２Ｈ, m), ３．５５ (２Ｈ, d, $J=6.6$ Hz), ３．５６－３．７２ (２Ｈ, m), ５．７５－５．９８ (１Ｈ, m), ６．２９－６．６５ (２Ｈ, m),

7. 10-7. 38 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{37}H_{48}N_4O_3+H)^+$ として) : 597

実施例2

5 N-(2-{3-({(3R)-1-(2-エチルブチル)-3-ピペリジル}
メチル)アミノ-3-オキソプロピル}アミノ-2-オキソエチル)-3, 3,
3-トリフェニルプロパンアミド

2-エチルブタナールを用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0. 85 (6H, t, $J=7.4$ Hz),
10 0. 94-2. 46 (16H, m), 2. 75-3. 01 (2H, m), 3. 01-3. 22 (2H, m), 3. 32-3. 43 (2H, m), 3. 56 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 3. 58-3. 71 (2H, m), 5. 80-6. 05 (1H, m), 6. 33-6. 75 (2H, m), 7. 13-7. 40 (15H, m)

15 FAB-MS (m/e , $(C_{38}H_{50}N_4O_3+H)^+$ として) : 611

実施例3

N-(2-{3-({(3R)-1-(2-メチルペンチル)-3-ピペリジ
ル}メチル)アミノ-3-オキソプロピル}アミノ-2-オキソエチル)-3,
3-トリフェニルプロパンアミド

20 2-メチルペンタナールを用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0. 80-0. 98 (6H, m), 0. 98-1. 18 (2H, m), 1. 18-1. 50 (4H, m), 1. 51-1. 99 (10H, m), 2. 65-3. 26 (4H, m), 3. 30-3. 49 (2
25 H, m), 3. 56 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 3. 65 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 3. 66 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 5. 80-6. 15 (1H, m), 6. 32-6. 75 (2H, m), 7. 12-7. 40 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{38}H_{50}N_4O_3+H)^+$ として) : 611

実施例 4

N- {2- (3- { ((3R) -1-プロピル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

- 5 プロピオンアルデヒドを用い、実施例 1 工程 7 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$),
 0.82-1.05 (1H, m), 1.21-2.05 (8H, m), 2.20-
 2.45 (4H, m), 2.69-2.91 (2H, m), 2.98-3.25
 10 (2H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.49 (1H, dd, $J=$
 5.5, 16.7 Hz), 3.60 (1H, dd, $J=5.5$, 16.7 Hz),
 3.63 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=14.9$
 Hz), 5.75-5.90 (1H, m), 5.90-6.10 (1H, m),
 6.20-6.32 (1H, m), 7.15-7.37 (15H, m)
 15 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 569

実施例 5

N- {2- (3- { ((3R) -1-ブチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

- 20 n-ブチルアルデヒドを用い、実施例 1 工程 7 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.91 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$),
 0.80-2.06 (10H, m), 2.10-2.64 (5H, m), 2.9
 0-3.30 (4H, m), 3.37 (2H, q, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.45-
 25 3.65 (2H, m), 3.64 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.67 (1
 H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 6.31-6.49 (1H, m), 6.58-6.
 83 (2H, m), 7.10-7.40 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 583

実施例 6

N- {2- (3- { ((3R) -1-ペンチル-3-ピペリジル) メチル} ア
ミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェ
ニルプロパンアミド

5 バレルアルデヒドを用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造
し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.89 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$),
0.91-2.70 (17H, m), 2.96-3.25 (4H, m), 3.3
7 (2H, q, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.57 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.
65 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.66 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$),
10 6.53 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.84 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$),
6.92 (1H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.09-7.36 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 597

実施例7

15 N- {2- (3- { ((3R) -1-ヘキシル-3-ピペリジル) メチル} ア
ミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェ
ニルプロパンアミド

n-ヘキサナールを用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造
し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=6.7\text{ Hz}$),
20 0.91-1.82 (11H, m), 1.95-2.70 (8H, m), 2.9
5-3.20 (4H, m), 3.37 (2H, q, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.57
(2H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.
67 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.38-6.50 (1H, m), 6.
67-6.88 (2H, m), 7.10-7.37 (15H, m)

25 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 611

実施例8

N- {2- (3- { ((3R) -1-ヘプチル-3-ピペリジル) メチル} ア
ミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェ
ニルプロパンアミド

n-ヘプタナールを用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 0.90-2.70 (21H, m), 2.95-3.18 (4H, m), 3.38 (2H, q, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.55 (1H, dd, $J=5.6, 16.5\text{ Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=5.6, 16.5\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 6.39 (1H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 6.59-6.85 (2H, m), 7.10-7.38 (15H, m)

10 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 625

実施例9

N- {2- (3- { ((3R) -1-オクチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

15 n-オクタナールを用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.73 (23H, m), 0.88 (3H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.90-3.25 (4H, m), 3.29-3.48 (2H, m), 3.59 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 6.25-6.42 (1H, m), 6.51-6.5 (2H, m), 7.10-7.38 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 639

実施例10

25 N- {2- (3- { ((3R) -1-ノニル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

n-ノナナールを用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=6.6\text{ Hz}$),
 0.80–2.73 (25H, m), 2.90–3.25 (4H, m), 3.2
 8–3.50 (2H, m), 3.59 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.65
 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$),
 5 6.18–6.40 (1H, m), 6.48–6.85 (2H, m), 7.07–
 7.56 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 653

実施例 11

10 N- {2- (3- { ((3R) -1-デシル-3-ピペリジル) メチル} アミ
 ノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェ
 ニルプロパンアミド

n-デカナールを用い、実施例 1 工程 7 と同様の方法にて表題化合物を製造し、
 無色固体として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78–2.71 (30H, m),
 2.88–3.25 (4H, m), 3.37 (2H, q, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.
 57 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=5.0\text{ Hz}$),
 3.67 (1H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 6.49 (1H, t, $J=5.3\text{ Hz}$),
 6.75–6.95 (2H, m), 7.11–7.40 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 667

20 実施例 12

N- {2- (3- { ((3R) -1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)
 メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3,
 3-トリフェニルプロパンアミド

25 シクロヘキサンカルバルデヒドを用い、実施例 1 工程 7 と同様の方法にて表題
 化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.81–1.80 (17H, m),
 1.97–2.08 (3H, m), 2.28–2.32 (2H, m), 2.59–
 2.65 (2H, m), 3.12–3.17 (2H, m), 3.37–3.46
 (2H, m), 3.51–3.55 (2H, m), 3.64 (2H, s), 5.

6.0–5.64 (1H, m), 6.10–6.20 (1H, m), 6.26–6.30 (1H, m), 7.19–7.33 (15H, m)

FAB-MS (m/e, (C₃₉H₅₀N₄O₃+H)⁺として) : 623

実施例 13

- 5 N-(2-{3-({(3R)-1-(1-シクロヘプテン-1-イルメチル)-3-ピペリジル}メチル)アミノ-3-オキソプロピル}アミノ-2-オキソエチル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

1-シクロヘプテンカルバルデヒド (WO9633973 記載) を用い、実施例 1 工程 7 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.95–2.40 (21H, m), 2.70–3.25 (4H, m), 3.40 (2H, q, J=5.9 Hz), 3.56 (2H, d, J=5.6 Hz), 3.64 (1H, d, J=15.7 Hz), 3.66 (1H, d, J=15.7 Hz), 5.71–6.81 (4H, m), 7.09–7.40 (15H, m)

- 15 FAB-MS (m/e, (C₄₀H₅₀N₄O₃+H)⁺として) : 635

実施例 14

N-(2-{3-({(3R)-1-(1-シクロノネン-1-イルメチル)-3-ピペリジル}メチル)アミノ-3-オキソプロピル}アミノ-2-オキソエチル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

- 20 1-シクロノネンカルバルデヒド (WO9804554 記載) を用い、実施例 1 工程 7 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.78–2.41 (25H, m), 2.51–3.47 (6H, m), 3.56 (2H, d, J=5.4 Hz), 3.65 (1H, d, J=15.9 Hz), 3.66 (1H, d, J=15.9 Hz), 5.38–6.83 (4H, m), 7.05–7.38 (15H, m)

- 25 FAB-MS (m/e, (C₄₂H₅₄N₄O₃+H)⁺として) : 663

実施例 15

N-{2-(3-{((3S)-1-ヘプチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-3-オキソプロピル)アミノ-2-オキソエチル}-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

ニルプロパンアミド

(3S)-3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを用い、実施例1工程5-6、実施例8と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、無色固体として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.80-2.02 (17H, m), 2.20-2.41 (4H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 3.47 (1H, dd, $J=5.5, 16.6\text{ Hz}$), 3.57 (1H, dd, $J=5.5, 16.6\text{ Hz}$), 3.62 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.09 (1H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 6.18-6.35 (1H, m), 6.48 (1H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.10-7.39 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 625

実施例16

- 15 $\text{N}-\{2-(3-\{((3\text{S})-1\text{-シクロヘキシルメチル}-3\text{-ピペリジル})\text{メチル}\})\text{アミノ}-3\text{-オキソプロピル}\}\text{アミノ}-2\text{-オキソエチル}\}-3,3,3\text{-トリフェニルプロパンアミド}$

- 20 (3S)-3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを用い、実施例1工程5-6、実施例12と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、淡黄色固体として得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.81-1.80 (17H, m), 1.97-2.08 (3H, m), 2.28-2.32 (2H, m), 2.59-2.65 (2H, m), 3.12-3.17 (2H, m), 3.37-3.46 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 3.64 (2H, s), 5.60-5.64 (1H, m), 6.10 (1H, brs), 6.26-6.30 (1H, m), 7.19-7.33 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 623

実施例17

$\text{N}-\{(1\text{S})-2-(3-\{((3\text{R})-1\text{-シクロヘキシルメチル}-3\text{-$

ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-1-(2-カルバ
モイルエチル)-2-オキソエチル}-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミ
ド

(工程1)

- 5 3-(ベンジルオキシカルボニル) アミノ-N-({ (3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル) メチル} プロパンアミドの合成

N-ベンジルオキシカルボニル-β-アラニンを用い、実施例1工程5と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程2)

- 10 3-(ベンジルオキシカルボニル) アミノ-N-({ (3S)-3-ピペリジル) メチル} プロパンアミドの合成

- 3-(ベンジルオキシカルボニル) アミノ-N-({ (3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル) メチル} プロパンアミド1.84gのクロロホルム2ml溶液に、トリフルオロ酢酸2mlを室温にて加え、同温度にて1時間攪拌した。反応液を減圧留去して4N水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物1.26gを得た。
- 15

(工程3)

- 20 3-(ベンジルオキシカルボニル) アミノ-N-({ (3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} プロパンアミドの合成

- 3-(ベンジルオキシカルボニル) アミノ-N-({ (3S)-3-ピペリジル) メチル} プロパンアミド600mgのメタノール3ml溶液に、シアノ水素化ほう素ナトリウム150mg及び塩化亜鉛160mgのメタノール8.1ml溶液、シクロヘキサンカルバルデヒド0.30mlを室温にて加え、同温度にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物775mgを得た。
- 25

(工程4)

3-アミノ-N-({ (3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)

メチル} プロパンアミドの合成

- 3-(ベンジルオキシカルボニル) アミノ-N- { ((3R) -1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} プロパンアミド 770mg のメタノール 12ml 溶液に、10%塩酸-メタノール 0.5ml 及び 20%水酸化パラジウム-炭素触媒 15mg を加え、3気圧の水素雰囲気下、44時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を飽和重曹水にて弱塩基性にした後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム~クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=100/10/1) にて精製し、表題化合物 391mg を得た。

(工程5)

(2S)-2-アミノ-N⁵-トリフェニルメチル-N¹-(3-{(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル} メチル} アミノ-3-オキソプロピル) ペンタンジアミド・一塩酸塩の合成

- 15 3-アミノ-N- { ((3R) -1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} プロパンアミド及びN- α -(tert-ブトキシカルボニル)- γ -トリフェニルメチル-L-グルタミンを用い、実施例1工程5-6と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程6)

- 20 N- { (1S)-2-(3-{(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル} メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-1-(2-カルバモイルエチル)-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミドの合成

- 25 (2S)-2-アミノ-N⁵-トリフェニルメチル-N¹-(3-{(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル} メチル} アミノ-3-オキソプロピル) ペンタンジアミド・一塩酸塩 84mg のクロロホルム 1.5ml 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.052ml を室温にて加え、同温度にて1時間攪拌した後、3, 3, 3-トリフェニルプロピオン酸 39mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 24mg 及び 1-エチル-3-(3-ジ

メチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 31mg を室温にて順次加え、同温度にて17時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にて弱塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にクロロホルム1mlを加えて溶解し、トリフルオロ酢酸1mlを室温にて加え、同温度にて20分間攪拌した。反応液を飽和重曹水にて弱塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=90/10/1) にて精製し、表題化合物 43mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm) : 0.80-2.00 (22H, m), 2.06-2.18 (2H, m), 2.23-2.33 (2H, m), 2.73-2.87 (2H, m), 2.90-3.08 (2H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 3.58 (1H, d, J=15.0Hz), 3.86 (1H, d, J=15.0Hz), 3.84-3.91 (1H, m), 7.10-7.28 (15H, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₂H₅₅N₅O₄+H)⁺として) : 694

実施例 1.8

N-{(1R)-2-(3-{(1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-3-オキソプロピル)アミノ-1-(2-カルバモイルエチル)-2-オキソエチル}-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド
(工程1)

3-アミノ-N-{(1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}プロパンアミドの合成

3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを用い、実施例17工程1-4と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程2)

N-{(1R)-2-(3-{(1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-3-オキソプロピル)アミノ-1-(2-カルバモイルエチル)-

2-オキソエチル}-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミドの合成

3-アミノ-N-{(1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}プロパンアミド及びN- α -(tert-ブトキシカルボニル)- γ -トリフェニルメチル-D-グルタミンを用い、実施例17工程5-6と同様の方法にて表

5 題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 0.80-0.98 (3H, m), 1.15-1.32 (3H, m), 1.47-2.00 (16H, m), 2.13 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.31 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.86-2.87 (2H, m), 2.98-3.04 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.58 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.86 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.87-3.91 (1H, m), 7.13-7.30 (15H, m)

FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_4+\text{H}$) $^+$ として) : 694

実施例19

15 N-{(1S)-2-(3-{(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル}メチル)アミノ-3-オキソプロピル)アミノ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-オキソエチル}-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

20 (tert-ブトキシカルボニル)-N-イミダゾール-ベンジルオキシカルボニル-L-ヒスチジンをを用い、実施例17工程5、実施例1工程3と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.73-2.00 (20H, m), 2.02-2.28 (4H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 2.67-2.98 (3H, m), 3.15-3.33 (2H, m), 3.60-3.77 (2H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 6.18-6.40 (2H, m), 6.69 (1H, s), 7.15-7.50 (16H, m), 7.44 (1H, s)

FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}$) $^+$ として) : 703

実施例20

N- { (1R) - 2 - (3 - { (1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル } アミノ - 3 - オキソプロピル) アミノ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 2 - オキソエチル } - 3, 3, 3 - トリフェニルプロパンアミド

- 5 3 - アミノ - N - { (1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル }
 プロパンアミド及びN- α , イミダゾール-*ger* (tert-ブトキシカルボニル) - D-ヒスチジンをを用い、実施例 19 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75 - 1.80 (19H, m),
 1.80 - 1.98 (1H, m), 2.03 - 2.22 (4H, m), 2.56 -
 10 2.64 (1H, m), 2.66 - 2.92 (3H, m), 3.13 - 3.32
 (2H, m), 3.62 - 3.75 (2H, m), 4.25 - 4.34 (1H,
 m), 6.36 - 6.52 (1H, m), 6.57 (1H, s), 6.55 - 6.
 70 (1H, m), 7.14 - 7.32 (16H, m), 7.41 (1H, s)

FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}$) $^+$ として) : 703

15 実施例 21

N- { (1S) - 2 - (3 - { (1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル } アミノ - 3 - オキソプロピル) アミノ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソエチル } - 3, 3, 3 - トリフェニルプロパンアミド

- 20 3 - アミノ - N - { (1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル }
 プロパンアミド及びN- (tert-ブトキシカルボニル) - L-ホモセリンを
 用い、実施例 19 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75 - 0.90 (2H, m), 0.
 92 - 1.07 (1H, m), 1.10 - 1.98 (17H, m), 2.03 -
 2.10 (2H, m), 2.25 - 2.34 (2H, m), 2.60 - 2.70
 25 (2H, m), 3.02 - 3.21 (3H, m), 3.33 - 3.44 (3H,
 m), 3.51 - 3.58 (1H, m), 3.67 - 3.79 (2H, m), 4.
 18 - 4.27 (1H, m), 6.16 - 6.22 (1H, m), 6.22 - 6.
 34 (1H, m), 6.67 - 6.75 (1H, m), 7.15 - 7.32 (1
 5H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{41}H_{54}N_4O_4+H)^+$ として) : 667

実施例 22

N- {2- (3- { (3R) -1-ヘプチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -N-メチル-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

N- (tert-ブトキシカルボニル) -N-メチル-グリシンを用い、実施例 1 工程 1-6、実施例 8 と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、無色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.79-2.00 (20H, m),
2.17-3.81 (17H, m), 5.80-6.75 (2H, m), 7.10-7.35 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{40}H_{54}N_4O_3+H)^+$ として) : 639

実施例 23

N- {2- (3- { (1-ヘプチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -N-メチル-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

3-アミノメチル-1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンを用い、実施例 22 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.79-2.00 (20H, m),
2.17-3.81 (17H, m), 5.80-6.75 (2H, m), 7.10-7.35 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{40}H_{54}N_4O_3+H)^+$ として) : 639

実施例 24

N- {6- { (3S) -3-ピペリジル) メチル} アミノ-6-オキソヘキシル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

(工程 1)

6- { (tert-ブトキシカルボニル) アミノ } ヘキサン酸メチルの合成
6- { (tert-ブトキシカルボニル) アミノ } ヘキサン酸 1.28g をクロロホルム 9ml -メタノール 3ml 混液に溶解し、1-エチル-3- (3-ジ

メチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 1.27 g、4-ジメチルアミノピリジン 7 mg を室温にて順次加え、同温度にて 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 1.03 g を得た。

(工程 2)

N- {6- { ((3S) - 3-ピペリジル) メチル} アミノ-6-オキソヘキシル} - 3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミドの合成

6- { (tert-ブトキシカルボニル) アミノ} ヘキサン酸メチルを用い、

10 実施例 1 工程 2-5、実施例 17 工程 2 と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.98-1.82 (12H, m), 2.06 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.31 (1H, t, $J=11.0\text{ Hz}$), 2.52-2.62 (1H, m), 2.87-3.06 (4H, m), 3.10 (2H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.55 (2H, s), 4.87-4.96 (1H, m), 5.65-5.72 (1H, m), 7.15-7.38 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H})^+$ として) : 512

実施例 25

20 N- {6- { ((3R) - 1- (2-メチルブチル) - 3-ピペリジル} メチル} アミノ-6-オキソヘキシル} - 3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

N- {6- { ((3S) - 3-ピペリジル) メチル} アミノ-6-オキソヘキシル} - 3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド及び 2-メチルブタナールを用い、実施例 17 工程 3 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.84-0.91 (6H, m), 0.95-1.16 (6H, m), 1.36-2.19 (14H, m), 2.59-2.72 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.09-3.27 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.82-4.90 (1H, m), 5.

80-5.92 (1H, m), 7.18-7.32 (15H, m)

FAB-MS (m/e, (C₃₈H₅₁N₃O₂+H)⁺として) : 582

実施例 26

5 N- {6- ({ (3R) -1- (2-メチルペンチル) -3-ピペリジル} メチル) アミノ-6-オキソヘキシル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

2-メチルペンタナールを用い、実施例 25 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.85-0.95 (6H, m), 0.97-1.16 (6H, m), 1.18-2.22 (16H, m), 2.62-2.78 (2H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.08-3.25 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.80-4.88 (1H, m), 5.80-5.92 (1H, m), 7.18-7.37 (15H, m)

FAB-MS (m/e, (C₃₉H₅₃N₃O₂+H)⁺として) : 596

15 実施例 27

N- (6- { ((3R) -1-エチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-6-オキソヘキシル) -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

アセトアルデヒドを用い、実施例 25 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.90-1.03 (2H, m), 1.07 (6H, t, J=7.1Hz), 1.43-1.80 (7H, m), 1.85-2.96 (1H, m), 2.07 (2H, t, J=7.6Hz), 2.38 (2H, q, J=7.2Hz), 2.78-2.85 (2H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.56 (2H, s),
25 2.78-4.88 (1H, m), 5.77-5.67 (1H, m), 7.17-7.38 (15H, m)

FAB-MS (m/e, (C₃₅H₄₅N₃O₂+H)⁺として) : 540

実施例 28

N- (6- { ((3R) -1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチ

ル} アミノ-6-オキソヘキシル) - 3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド
シクロヘキサンカルバルデヒドを用い、実施例 25 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-1.80 (23H, m),
5 1.95-2.08 (5H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 2.87-
2.94 (2H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.56 (2H, s),
4.78-4.81 (1H, m), 5.78-5.80 (1H, m), 7.20-
7.32 (15H, m)

FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$) $^+$ として) : 608

10 実施例 29

N- {6- (3-ピペリジルメチル) アミノ-6-オキソヘキシル} - 3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンを用い、実施例 24 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.98-1.82 (12H, m),
2.06 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.31 (1H, t, $J=11.0\text{ Hz}$),
2.52-2.62 (1H, m), 2.87-3.06 (4H, m), 3.
10 1.0 (2H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.55 (2H, s), 4.87-4.9
6 (1H, m), 5.65-5.72 (1H, m), 7.15-7.38 (15
20 H, m)

FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$) $^+$ として) : 512

実施例 30

N- (6- { (1-ブチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-6-オキソヘキシル) - 3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

25 N- {6- (3-ピペリジルメチル) アミノ-6-オキソヘキシル} - 3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド及びn-ブチルアルデヒドを用い、実施例 17 工程 3 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88-1.13 (8H, m), 1.
24-1.40 (2H, m), 1.43-1.78 (7H, m), 1.83-1.

9.8 (2H, m), 2.04-2.16 (3H, m), 2.38-2.48 (2H, m), 2.85-2.97 (4H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.83-4.92 (1H, m), 5.78-5.88 (1H, m), 7.15-7.32 (15H, m)

5 FAB-MS (m/e , $(C_{37}H_{49}N_3O_2+H)^+$ として) : 568

実施例31

N-(6-{(1-イソブチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-6-オキソヘキシル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

10 イソブチルアルデヒドを用い、実施例30と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.80-2.33 (24H, m), 2.60-3.05 (4H, m), 3.05-3.33 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.77-5.02 (1H, m), 5.80-6.10 (1H, m), 7.10-7.55 (15H, m)

15 FAB-MS (m/e , $(C_{37}H_{49}N_3O_2+H)^+$ として) : 568

実施例32

N-{6-({1-(2-エチルブチル)-3-ピペリジル}メチル)アミノ-6-オキソヘキシル}-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

20 2-エチルブタナールを用い、実施例30と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.85 (6H, t, $J=7.4$ Hz), 0.93-1.19 (5H, m), 1.19-1.78 (10H, m), 1.78-2.30 (7H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 3.03-3.31 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.77-4.96 (1H, m), 5.82-6.03 (1H, m), 7.10-7.38 (15H, m)

25 FAB-MS (m/e , $(C_{39}H_{53}N_3O_2+H)^+$ として) : 596

実施例33

N-(6-{(1-シクロヘキシル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-6-オキソヘキシル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

シクロヘキサノンを用い、実施例 30 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.83–1.38 (10H, m),
1.40–1.94 (11H, m), 2.00–2.17 (3H, m), 2.2
5 0–2.48 (2H, m), 2.50–3.03 (4H, m), 3.03–3.
28 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.79–4.97 (1H, m),
5.82–6.03 (1H, m), 7.15–7.40 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 594

実施例 34

10 N-(6-{(1-ベンジル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-6-オキソ
ヘキシル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

ベンズアルデヒドを用い、実施例 30 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80–1.88 (11H, m),
15 1.90–2.45 (4H, m), 2.75–3.28 (6H, m), 3.55
(2H, s), 3.65–3.92 (2H, m), 4.78–5.00 (1H,
m), 6.05–6.30 (1H, m), 7.06–7.60 (20H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 602

実施例 35

20 N-(6-{(1-シクロオクチルメチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-
6-オキソヘキシル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

シクロオクタンカルバルデヒドを用い、実施例 30 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.98–2.10 (32H, m),
25 2.60–2.70 (2H, m), 2.87–2.93 (2H, m), 3.08–
3.28 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.79–4.87 (1H, m),
5.82–5.92 (1H, m), 7.18–7.30 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 636

実施例 36

N- {6- ({1- (1-シクロノネン-1-イルメチル) -3-ピペリジル} メチル) アミノ-6-オキソヘキシル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

1-シクロノネンカルバルデヒド (WO 98 045 54 記載) を用い、実施例 30 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.95-1.80 (22H, m), 1.90-1.98 (7H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.77 (2H, s), 2.87-2.93 (2H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.78-4.85 (1H, m), 5.36-5.43 (1H, m), 5.65-5.75 (1H, m), 7.18-7.30 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 648

実施例 37

N- (6- { (1-アリル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-6-オキソヘキシル) -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

アクリルアルデヒドを用い、実施例 30 と同様の方法にて表題化合物を製造し、淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78-2.24 (15H, m), 2.68-3.27 (8H, m), 3.56 (2H, s), 4.70-4.93 (1H, m), 5.05-5.28 (2H, m), 5.50-5.72 (1H, m), 5.75-5.98 (1H, m), 7.10-7.50 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 552

実施例 38

N- {6- ({ (3S) -1- (2-メチルブチル) -3-ピペリジル} メチル) アミノ-6-オキソヘキシル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

(3S) -3-アミノメチル-1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンを用い、実施例 24、実施例 25 と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.83-0.92 (6H, m), 0.

9.7-10.16 (6H, m), 1.36-1.95 (9H, m), 2.02-2.21 (5H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.08-3.27 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.79-4.88 (1H, m), 5.78-5.90 (1H, m), 7.17-7.33 (15H, m)

FAB-MS (m/e, $(C_{38}H_{51}N_3O_2+H)^+$ として) : 582

実施例39

(2R)-N-((3S)-3-ピペリジルメチル)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル

10 ピロリジン-2-カルボキサミド

(工程1)

(2R)-ピロリジン-2-カルボン酸メチル・一塩酸塩の合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリンを用い、実施例24工程1、実施例1工程2と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造した。

(工程2)

(2R)-N-((3S)-3-ピペリジルメチル)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル
ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

20 (2R)-ピロリジン-2-カルボン酸メチル・一塩酸塩及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンを用い、実施例1工程1-5、実施例17工程2と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

1H -NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.93-1.52 (3H, m), 1.55-2.03 (10H, m), 2.11 (1H, t, J=10.1Hz), 2.25-2.33 (1H, m), 2.48-2.57 (1H, m), 2.66-2.80 (2H, m), 2.88-3.02 (3H, m), 3.28-3.42 (2H, m), 3.43 (1H, d, J=14.6Hz), 3.78-3.86 (1H, m), 3.91 (1H, d, J=14.6Hz), 4.10 (1H, t, J

= 7.1 Hz), 4.57 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.15-7.30 (16H, m)

FAB-MS (m/e, (C₃₇H₄₄N₄O₃+H)⁺として) : 593

実施例 40

5 (2R)-N-{(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル}
メチル}-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピ
ロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-(3S)-3-ピペリジルメチル)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル
 10 ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例17工程3と同様の方法にて表
 題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.78-0.91 (4H, m), 1.
 10-1.30 (5H, m), 1.32-1.97 (16H, m), 2.00-
 2.09 (2H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 2.50-2.83
 15 (4H, m), 3.04-3.13 (1H, m), 3.27-3.38 (2H,
 m), 3.41 (1H, d, J=14.6 Hz), 3.77-3.86 (1H,
 m), 3.90 (1H, d, J=14.6 Hz), 4.06-4.12 (1H,
 m), 4.55-4.62 (1H, m), 7.13-7.32 (16H, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₄H₅₆N₄O₃+H)⁺として) : 689

20 実施例 41

(2R)-N-(3-ピペリジルメチル)-1-{(2S)-1-(3,3,
3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-
2-カルボキサミド・一塩酸塩

(工程1)

25 (2R)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)
 ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボン酸の合成

(2R)-ピロリジン-2-カルボン酸メチル・一塩酸塩及びN-(tert-
 ブトキシカルボニル)-L-プロリンを用い、実施例1工程1-4と同様の方法
 にて表題化合物を製造した。

(工程2)

(2R)-N-(3-ピペリジルメチル)-1-{(2S)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド・一塩酸塩の合成

- 5 (2R)-1-{(2S)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボン酸及び3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを用い、実施例1工程5-6と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 1.10-2.16 (15H, m),
 10 2.34-2.53 (1H, m), 2.60-3.16 (5H, m), 3.34-3.54 (3H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.12-4.19 (1H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 7.10-7.30 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 593

15 実施例42

(2R)-N-{(1-メチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

- (2R)-N-(3-ピペリジルメチル)-1-{(2S)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド・一塩酸塩及び37%ホルムアルデヒド水溶液を用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.85-2.05 (13H, m),
 2.23-2.35 (4H, m), 2.46-2.58 (1H, m), 2.65-
 25 3.90 (3H, m), 2.99-3.17 (1H, m), 3.28-3.47 (3H, m), 3.78-3.90 (2H, m), 3.99-4.15 (2H, m), 4.53-4.62 (1H, m), 7.13-7.38 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 607

実施例43

(2R)-N-{(1-ベンジル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

ベンズアルデヒドを用い、実施例42と同様の方法にて表題化合物を製造し、

5 白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75-2.00 (14H, m), 2.11-2.28 (1H, m), 2.37-2.58 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.74-2.90 (2H, m), 3.02-3.29 (2H, m), 3.32-3.56 (4H, m), 3.56-3.67 (1H, m), 3.82-3.97 (1H, m), 4.00-4.13 (1H, m), 4.52-4.60 (1H, m), 7.10-7.40 (21H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 683

実施例44

15 (2R)-N-{(1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

シクロヘキサンカルバルデヒドを用い、実施例42と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75-0.92 (4H, m), 1.11-1.22 (4H, m), 1.23-2.10 (19H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.50-2.86 (4H, m), 2.98-3.14 (1H, m), 3.26-3.38 (2H, m), 3.41 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 3.77-3.85 (1H, m), 3.87 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.06-4.16 (1H, m), 4.57-4.61 (1H, m), 7.14-7.35 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 689

実施例45

(2R)-1-{(2S,4R)-4-tert-ブトキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-((3

S) - 3 - ピペリジルメチル) ピロリジン-2-カルボキサミド

(工程 1)

(2R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル-N - ({ (3R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - ピペリジル } メチル) ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

N-ベンジルオキシカルボニル-D-プロリンを用い、実施例 1 工程 5 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程 2)

(2R) - N - ({ (3R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - ピペリジル } メチル) ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル-N - ({ (3R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - ピペリジル } メチル) ピロリジン-2-カルボキサミド 2.49 g のメタノール 20 ml 溶液に、20%水酸化パラジウム-炭素触媒 15 mg を加え、水素雰囲気下、5 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去することにより表題化合物 1.78 g を得た。

(工程 3)

(2R) - N - ({ (3R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - ピペリジル } メチル) - 1 - { (2S, 4R) - 4 - (tert-ブトキシ) ピロリジン-2-イル } カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R) - N - ({ (3R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - ピペリジル } メチル) ピロリジン-2-カルボキサミド及びN-ベンジルオキシカルボニル-O - (tert-ブチル) - トランス-4-ヒドロキシー-L-プロリンを用い、実施例 45 工程 1-2 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程 4)

(2R) - N - ({ (3R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - ピペリジル } メチル) - 1 - { (2S, 4R) - 4 - (tert-ブトキシ) - 1 - (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル } カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R) - N - ({ (3R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 -

ピペリジル}メチル)-1-{(2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)ピ
 ロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド2.12g及
 び3, 3, 3-トリフェニルプロピオン酸1.67gのクロロホルム25ml溶
 液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物944mg、1-エチル-
 5 3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩1.18gを室
 温にて順次加え、同温度にて40時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈
 し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、
 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢
 酸エチル=2/1~酢酸エチル)にて精製し、表題化合物2.98gを得た。

10 (工程5)

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-tert-ブトキシ-1-(3, 3,
 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-((3
 S)-3-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-
 15 ピペリジル}メチル)-1-{(2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)-
 1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボ
 ニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例17工程2と同様の方法に
 て表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.88-1.05 (1H, m), 1.
 20 12 (9H, s), 1.29-2.00 (10H, m), 2.04 (1H, t,
 J=11.3 Hz), 2.25-2.38 (2H, m), 2.42-2.53 (1
 H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 2.92-3.05 (2H, m),
 3.30-3.40 (1H, m), 3.50 (1H, d, J=14.7 Hz),
 3.52-3.58 (1H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.81
 25 (1H, d, J=14.7 Hz), 4.27-4.37 (2H, m), 4.57
 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.13-7.33 (16H, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₁H₅₂N₄O₄+H)⁺として): 665

実施例46

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ

フェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N-((3S)-
3-ピペリジルメチル) ピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-1-{ (2S, 4R)-4-tert-ブトキシ-1-(3, 3,
 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N-((3
 5 S)-3-ピペリジルメチル) ピロリジン-2-カルボキサミド 1.65 g にト
 リフルオロ酢酸 5 ml を室温にて加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液を減
 圧留去してクロロホルムにて希釈し、4 N 水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性と
 した後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留
 去することにより表題化合物 1.56 g を白色泡状物質として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.93-1.08 (1H, m), 1.
 32-1.50 (1H, m), 1.50-2.05 (10H, m), 2.09 (1
 H, t, $J=11.1\text{ Hz}$), 2.23-2.32 (1H, m), 2.51 (1
 H, dt, $J=2.3, 9.6\text{ Hz}$), 2.57-2.68 (1H, m), 2.
 74 (1H, d, $J=10.9\text{ Hz}$), 2.85-3.02 (3H, m), 3.
 15 30-3.33 (1H, m), 3.42 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 3.
 58 (1H, dd, $J=4.1, 11.0\text{ Hz}$), 3.80-3.87 (1H,
 m), 3.90 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 4.30-4.38 (2H,
 m), 4.56 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.17-7.32 (16H,
 m)

20 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 609

実施例 47

(2R)-1-{ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
フェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N-{ ((3R)-
1-(2-メチルブチル)-3-ピペリジル) メチル} ピロリジン-2-カルボ
 25 キサミド

(2R)-1-{ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
 フェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N-((3S)-
 3-ピペリジルメチル) ピロリジン-2-カルボキサミド及び 2-メチルブタ
 ナールを用い、実施例 17 工程 3 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固

体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80–2.15 (24H, m),
2.23–2.35 (1H, m), 2.57–2.82 (4H, m), 3.03–
3.18 (1H, m), 3.30–3.44 (2H, m), 3.55–3.70
5 (1H, m), 3.80–4.00 (2H, m), 4.29–4.40 (2H,
m), 4.54–4.63 (1H, m), 7.18–7.43 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 679

実施例 48

10 (2R)–1–{(2S, 4R)–4–ヒドロキシ–1–(3, 3, 3–トリ
フェニルプロパノイル)ピロリジン–2–イル}カルボニル–N–{(3R)–
1–メチル–3–ピペリジル)メチル}ピロリジン–2–カルボキサミド

37%ホルムアルデヒド水溶液を用い、実施例 47 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.72–0.95 (3H, m), 1.
23–1.32 (3H, m), 1.43 (1H, t, $J=11.0\text{Hz}$), 1.
51–2.08 (6H, m), 2.25 (3H, s), 2.20–2.34 (1
H, m), 2.60–2.86 (4H, m), 2.96–3.10 (1H, m),
3.28–3.37 (1H, m), 3.39 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$),
3.59 (1H, dd, $J=3.7, 11.1\text{Hz}$), 3.80–3.91 (1
20 H, m), 3.98 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.26–4.38 (2
H, m), 4.55 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.15–7.40 (16
H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 623

実施例 49

25 (2R)–N–{(3R)–1–エチル–3–ピペリジル)メチル}–1–
{(2S, 4R)–4–ヒドロキシ–1–(3, 3, 3–トリフェニルプロパノ
イル)ピロリジン–2–イル}カルボニルピロリジン–2–カルボキサミド

アセトアルデヒドを用い、実施例 47 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=6.7\text{ Hz}$),
 1.03 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.23-1.30 (1H, m), 1.
 38 (1H, t, $J=11.0\text{ Hz}$), 1.52-2.03 (11H, m), 2.
 25-2.41 (2H, m), 2.14-2.92 (3H, m), 2.99-3.
 09 (1H, m), 3.31-3.36 (1H, m), 3.38 (1H, d, J
 =14.3 Hz), 3.57-3.62 (1H, m), 3.82-3.91 (1
 H, m), 3.97 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.28-4.36 (2
 H, m), 4.56 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.17-7.38 (16
 H, m)

10 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 637

実施例50

(2R)-N-{((3R)-1-ブチル-3-ピペリジル)メチル}-1-
{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノ
イル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

15 n-ブチルアルデヒドを用い、実施例47と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.91 (6H, t, $J=7.3\text{ Hz}$),
 1.25-2.05 (14H, m), 2.23-2.35 (3H, m), 2.6
 3-2.90 (4H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.31-3.
 36 (1H, m), 3.38 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 3.59 (1H,
 dd, $J=4.2, 11.0\text{ Hz}$), 3.81-3.90 (1H, m), 3.9
 5 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.29-4.38 (2H, m), 4.5
 6 (1H, dd, $J=1.3, 6.4\text{ Hz}$), 7.17-7.35 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 665

25 実施例51

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
フェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3R)-
1-ペンチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

パレルアルデヒドを用い、実施例47と同様の方法にて表題化合物を製造し、

白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.83–2.05 (22H, m),
 2.22–2.33 (3H, m), 2.66–2.81 (3H, m), 2.83–
 2.90 (1H, m), 2.99–3.10 (1H, m), 3.30–3.36
 5 (1H, m), 3.39 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, d
 d, $J=3.6, 10.9\text{Hz}$), 3.83–3.89 (1H, m), 3.95
 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.28–4.36 (2H, m), 4.56
 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.17–7.34 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 679

10 実施例52

(2R)-N-{((3R)-1-ヘキシル-3-ピペリジル)メチル}-1-
{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノ
イル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

n-ヘキサナールを用い、実施例47と同様の方法にて表題化合物を製造し、

15 白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78–0.93 (6H, m), 1.
 15–2.10 (18H, m), 2.20–2.35 (3H, m), 2.54–
 2.65 (1H, m), 2.70–2.80 (2H, m), 2.80–2.91
 (1H, m), 3.02–3.12 (1H, m), 3.30–3.40 (1H,
 20 m), 3.40 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=$
 3.8, 11.1Hz), 3.85 (1H, dt, $J=2.6, 10.4\text{Hz}$),
 3.94 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.29–4.38 (2H, m),
 4.53–4.60 (1H, m), 7.17–7.38 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 693

25 実施例53

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘプチルメチル-3-ピペリジル)
メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェ
ニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボ
キサミド

シクロヘプタンカルバルデヒドを用い、実施例 47 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75–0.90 (1H, m), 1.02–2.07 (27H, m), 2.25–2.33 (1H, m), 2.49–2.68 (2H, m), 2.70–2.80 (2H, m), 3.03–3.14 (1H, m), 3.30–3.40 (1H, m), 3.40 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=3.9, 11.2\text{ Hz}$), 3.80–3.87 (1H, m), 3.90 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.29–4.40 (2H, m), 4.57 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.14–7.37 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 719

実施例 54

(2R)-N-{((3R)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル}-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(工程 1)

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-N-((3S)-3-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロピオン酸を用い、実施例 45 工程 4、実施例 46 と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造した。

(工程 2)

(2R)-N-{((3R)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル}-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリ

ス(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-N-((3S)-3-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド及びアセトアルデヒドを用い、実施例17工程3と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-1.78 (12H, m), 1.90-2.08 (5H, m), 2.26-2.40 (3H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 2.73-2.96 (3H, m), 3.00-3.11 (1H, m), 3.34 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.35-3.42 (1H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 3.84 (1H, d, $J=1$
10 5.1 Hz), 3.83-3.90 (1H, m), 4.35-4.48 (2H, m), 4.56 (1H, dd, $J=1.4, 7.4\text{ Hz}$), 7.12-7.30 (12H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 739
実施例55

- 15 (2R)-N-{ ((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル }-1-{ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド
(工程1)

- 20 (2R)-N-{ ((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル }ピロリジン-2-カルボキサミドの合成
(2R)-1-ベンジルオキシカルボニル-N- ({ (3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル } メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例17工程2-4と同様の方法にて表題化合物を製造した。

- 25 (工程2)
(2R)-N-{ ((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル }-1-{ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-O-ベンジル-トランス-4-ヒドロキシー-L-プロリンを用い、実施例17工程1-2、実施例1工程3、実施例17工程4と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.02 (24H, m), 2.05 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.25-2.35 (1H, m), 2.52-2.80 (4H, m), 3.04-3.13 (1H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.39 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=3.8, 11.0\text{ Hz}$), 3.81-3.89 (1H, m), 3.91 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.30-4.38 (2H, m), 4.57 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.17-7.33 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 705

実施例56

(2R)-N-{(1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシー-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド 3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを用い、実施例55と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.73-2.20 (26H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.53-2.90 (4H, m), 2.97-3.13 (1H, m), 3.29-3.43 (2H, m), 3.53-3.70 (1H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 4.27-4.40 (2H, m), 4.52-4.60 (1H, m), 7.15-7.40 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 705

実施例57

(2R)-1-{(2S, 4S)-4-アミノ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3R)-1-

シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} ピロリジン-2-カルボキサミド

(工程1)

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4R)-4-(メチルスルホニルオキシ)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド 30mg のクロロホルム 0.6ml 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン 0.018ml 及び塩化メタンスルホニル 0.004ml を加え、室温にて50分間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=100/10/1) にて精製し、表題化合物 33mg を得た。

(工程2)

(2R)-1-{(2S, 4S)-4-アジド-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4R)-4-(メチルスルホニルオキシ)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド 33mg のN, N-ジメチルホルムアミド 1ml 溶液に、アジ化ナトリウム 8.3mg を室温にて加え、85℃にて10時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (K

KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム／メタノール／28%アンモニア水=100/10/1) にて精製し、表題化合物 25mg を得た。

(工程3)

- 5 (2R) - 1 - { (2S, 4S) - 4 - アミノ - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル - N - { ((3R) - 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル } ピロリジン - 2 - カルボキサミドの合成

- 10 (2R) - 1 - { (2S, 4S) - 4 - アジド - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル - N - { ((3R) - 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル } ピロリジン - 2 - カルボキサミド 24mg の 20% 含水テトラヒドロフラン 0.5ml 溶液に、トリフェニルホスフィン 13mg を室温にて加え、3時間加熱還流した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム／メタノール／28%アンモニア水=90/10/1) にて精製し、表題化合物 16mg を白色固体として得た。

- 1H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.75 - 0.95 (4H, m), 1.10 - 1.32 (4H, m), 1.39 (1H, t, J=10.8Hz), 1.40 - 2.01 (15H, m), 2.06 (2H, d, J=6.9Hz), 2.07 - 2.18 (1H, m), 2.26 - 2.33 (1H, m), 2.54 (1H, quint, J=6.5Hz), 2.60 - 2.70 (1H, m), 2.70 - 2.80 (1H, m), 2.89 - 2.99 (1H, m), 3.05 - 3.17 (3H, m), 3.29 - 3.37 (1H, m), 3.39 (1H, d, J=14.3Hz), 3.76 - 3.82 (1H, m), 3.89 (1H, d, J=14.3Hz), 4.13 (1H, t, J=6.6Hz), 4.59 (1H, dd, J=1.5, 8.0Hz), 7.13 - 7.32 (16H, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₄H₅₇N₅O₃+H)⁺として) : 704

実施例 5 8

(2R) - N - { ((3R) - 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル } - 1 - { (2S, 4S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニルピロリジン - 2 -

5 カルボキサミド

(2R) - 1 - { (2S, 4S) - 4 - アミノ - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル - N - { ((3R) - 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル } ピロリジン - 2 - カルボキサミド及び37%ホルムアルデヒド水溶液を用い、実施例17工程3と同様の方法

10 にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78 - 0.92 (4H, m), 1.10 - 1.27 (4H, m), 1.34 - 2.00 (16H, m), 2.04 (2H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$), 2.08 (6H, s), 2.27 - 2.35 (1H, m), 2.60 - 2.84 (4H, m), 3.05 - 3.17 (2H, m), 3.27 - 3.32 (1H, m), 3.33 (1H, d, $J = 14.0\text{ Hz}$), 3.78 - 3.86 (1H, m), 3.90 (1H, d, $J = 14.0\text{ Hz}$), 4.05 - 4.13 (1H, m), 4.59 (1H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 7.16 - 7.34 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{46}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 732

20 実施例 5 9

(2R) - N - { ((3R) - 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル } - 1 - { (2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニルピロリジン - 2 - カルボキサミド

25 (2R) - N - { ((3R) - 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル } ピロリジン - 2 - カルボキサミド及びN-ベンジルオキシカルボニル - シス - 4 - ヒドロキシ - L - プロリンを用い、実施例45工程3-4と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78 - 0.93 (5H, m), 1.

10-1. 33 (5H, m), 1. 43 (1H, t, $J=10.6$ Hz), 1.
 40-2. 01 (12H, m), 2. 06 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 2.
 27-2. 35 (1H, m), 2. 53-2. 70 (3H, m), 2. 71-2.
 81 (1H, m), 3. 07-3. 18 (1H, m), 3. 40 (1H, d, J
 5 =14. 1 Hz), 3. 40-3. 49 (2H, m), 3. 88-3. 95 (1
 H, m), 3. 94 (1H, d, $J=14. 1$ Hz), 4. 07-4. 16 (1
 H, m), 4. 19 (1H, d, $J=7. 5$ Hz), 4. 59 (1H, d, $J=$
 6. 2 Hz), 5. 62 (1H, d, $J=11. 9$ Hz), 7. 10 (1H, t,
 $J=5. 9$ Hz), 7. 14-7. 38 (15H, m)

10 FAB-MS (m/e , $(C_{44}H_{56}N_4O_4+H)^+$ として) : 705

実施例60

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-アミノ-1-(3, 3, 3-トリフェ
ニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3R)-1-
シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサ
 15 ミド

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)
 メチル}-1-{(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェ
 ニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボ
 キサミドを用い、実施例57と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造
 20 し、白色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0. 73-2. 10 (27H, m),
 2. 25-2. 34 (1H, m), 2. 47-2. 69 (3H, m), 2. 69-
 2. 80 (1H, m), 3. 10 (1H, quint, $J=6. 7$ Hz), 3.
 29-3. 37 (1H, m), 3. 42 (1H, d, $J=14. 6$ Hz), 3.
 25 59-3. 70 (2H, m), 3. 79-3. 85 (1H, m), 3. 90 (1
 H, d, $J=14. 6$ Hz), 4. 30 (1H, t, $J=7. 3$ Hz), 4. 5
 8 (1H, dd, $J=1. 6, 7. 8$ Hz), 7. 13-7. 37 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{44}H_{57}N_5O_3+H)^+$ として) : 704

実施例61

(2R) - N - { ((3R) - 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル } - 1 - { (2S, 4R) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニルピロリジン - 2 - カルボキサミド

- 5 (2R) - 1 - { (2S, 4R) - 4 - アミノ - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル - N - { ((3R) - 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル } ピロリジン - 2 - カルボキサミドを用い、実施例58と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75 - 0.92 (4H, m), 1.10 - 1.30 (4H, m), 1.30 - 1.75 (13H, m), 1.75 - 1.97 (2H, m), 2.04 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.12 (6H, s), 2.24 - 2.36 (1H, m), 2.37 - 2.50 (1H, m), 2.57 - 2.69 (2H, m), 2.70 - 2.80 (1H, m), 3.02 - 15 3.15 (2H, m), 3.28 - 3.38 (1H, m), 3.44 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 3.50 - 3.60 (1H, m), 3.71 - 3.80 (1H, m), 3.88 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 4.24 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 4.58 (1H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.15 - 7.32 (15H, m)

- 20 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{46}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 732

実施例62

N - (7 - { ((3R) - 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル } アミノ - 7 - オキソヘプチル) - 3, 3, 3 - トリフェニルプロパンアミド

- 25 7 - { (tert-ブトキシカルボニル) アミノ } ヘプタン酸を用い、実施例24、実施例28と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78 - 1.82 (26H, m), 2.10 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.17 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.68 - 2.80 (2H, m), 2.83 - 2.95 (2H, m), 3.08 -

3. 29 (2H, m), 3. 56 (2H, s), 4. 74-4. 83 (1H, m),
5. 85-6. 00 (1H, m), 7. 10-7. 40 (15H, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₁H₅₅N₃O₂+H)⁺として) : 622

実施例63

5 (2R)-N-(1-シクロヘキシルメチル-4-ピペリジル)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}
 カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

1-シクロヘキシルメチル-4-ピペリジンアミン (JP52122378記載) 及び (2R)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノ
10 イル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボン酸を用い、
 実施例1工程5と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体
 として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0. 70-0. 92 (3H, m), 1.
 00-1. 20 (3H, m), 1. 22-1. 39 (3H, m), 1. 40-1.
 15 93 (14H, m), 1. 95-2. 05 (1H, m), 2. 07-2. 92 (2
 H, m), 2. 20-2. 29 (1H, m), 2. 33-2. 42 (1H, m),
 2. 80-2. 92 (2H, m), 3. 28-3. 35 (2H, m), 3. 36
 (1H, d, J=13. 7Hz), 3. 62-3. 78 (1H, m), 3. 85-
 3. 89 (1H, m), 3. 90 (1H, d, J=13. 7Hz), 4. 09 (1
 20 H, t, J=6. 7Hz), 4. 53 (1H, d, J=7. 9Hz), 6. 86
 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 13-7. 38 (15H, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₃H₅₄N₄O₃+H)⁺として) : 675

実施例64

25 (2R)-N-(4-ピペリジルメチル)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}
 カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

J. D. Prughらの方法 [Synth. Commun.、22巻、235
 7-2360頁 (1992年)] に従って合成した4-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを用い、実施例63、実施例17工程

2と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.90–2.05 (13H, m),
2.27–2.38 (1H, m), 2.48–2.60 (2H, m), 2.62–
5 2.84 (2H, m), 2.98–3.10 (3H, m), 3.28–3.40
(2H, m), 3.43 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 3.75–3.83
(1H, m), 3.84 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 4.09–4.14
(1H, m), 4.57–4.62 (1H, m), 7.15–7.32 (16H,
m)

10 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 593

実施例65

(2R)-N-{(1-シクロヘキシルメチル-4-ピペリジル)メチル}-
1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-
2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

15 (2R)-N-(4-ピペリジルメチル)-1-{(2S)-1-(3,3,
3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-
2-カルボキサミドを用い、実施例17工程3と同様の方法を行うことにより、
表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 0.85–1.83 (20H, m),
20 1.85–2.00 (4H, m), 2.01–2.12 (2H, m), 2.15–
2.22 (2H, m), 2.63–2.73 (1H, m), 2.81–3.01
(4H, m), 3.37–3.53 (2H, m), 3.53 (1H, d, $J=1$
5.0 Hz), 3.78–3.86 (1H, m), 3.90 (1H, d, $J=1$
5.0 Hz), 4.22 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.37–4.43 (1
25 H, m), 7.13–7.31 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 689

実施例66

(2R)-N-{2-(4-ピペリジル)エチル}-1-{(2S)-1-(3,
3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリ

ジン-2-カルボキサミド

B. C. Askewらの方法 [J. Med. Chem.、40巻、1779-1788頁 (1997年)] に従って合成した4-アミノエチル-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンを用い、実施例64と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.98-1.12 (2H, m), 1.22-1.70 (7H, m), 1.72-2.00 (6H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 5.08 (2H, dt, $J=1.8, 12.0\text{ Hz}$), 2.69-2.88 (2H, m), 2.97-3.08 (2H, m), 3.12-3.42 (3H, m), 3.44 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 3.76-4.01 (1H, m), 3.86 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.14 (1H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.58 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.12-7.30 (16H, m)

FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H}$) $^+$ として) : 607

15 実施例67

(2R)-N-{2-(1-シクロヘキシルメチル-4-ピペリジル)エチル}-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-{2-(4-ピペリジル)エチル}-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例17工程3と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 0.83-1.82 (22H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.15-2.21 (2H, m), 2.64-2.77 (1H, m), 2.86-3.00 (3H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.54 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 3.76-3.84 (1H, m), 3.91 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 1.22 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.38-4.42 (1H, m), 7.13-7.32 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{45}H_{53}N_4O_3+H)^+$ として) : 703

実施例 68

N- { 3- (2- { ((3 R) - 1- シクロヘキシルメチル- 3- ピペリジル)
メチル } アミノ- 2- オキソエチル) アミノ- 3- オキソプロピル } - 3, 3,

5 3-トリフェニルプロパンアミド

(工程 1)

2-アミノ-N- { ((3 R) - 1- シクロヘキシルメチル- 3- ピペリジル)
 メチル } アセトアミドの合成

- 10 (3 R) - 3-アミノメチル- 1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン及び
 (tert-ブトキシカルボニル) -グリシンを用い、実施例 17 工程 1- 2 と
 同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造した。

(工程 2)

N- { 3- (2- { ((3 R) - 1- シクロヘキシルメチル- 3- ピペリジル)
 メチル } アミノ- 2- オキソエチル) アミノ- 3- オキソプロピル } - 3, 3,

15 3-トリフェニルプロパンアミドの合成

2-アミノ-N- { ((3 R) - 1- シクロヘキシルメチル- 3- ピペリジル)
 メチル } アセトアミド及びN- (tert-ブトキシカルボニル) -β-アラニ
 ンを用い、実施例 17 工程 1- 2、実施例 45 工程 4 と同様の方法を順次行うこ
 とにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

- 20 1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.78-2.08 (22H, m),
 2.54-2.64 (2H, m), 3.14-3.27 (4H, m), 3.56
 (2H, s), 3.75 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 5.88-5.95 (2
 H, m), 6.39-6.42 (1H, m), 7.16-7.31 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{39}H_{50}N_4O_3+H)^+$ として) : 623

25 実施例 69

(2 R, 4 S) - N- { (1- シクロヘキシルメチル- 3- ピペリジル) メチ
ル } - 4- ヒドロキシ- 1- { (2 S, 4 R) - 1- (3, 3, 3-トリフェニ
ルプロパノイル) ピロリジン- 2- イル } カルボニルピロリジン- 2- カルボキ
サミド

(工程 1)

(2R, 4S) -N- { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル } -4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド・一塩酸塩の合成

3-アミノメチル-1-(シクロヘキシルメチル) ピペリジン及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-トランス-4-ヒドロキシ-D-プロリンを用い、
5 実施例 1 工程 5-6 と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造した。

(工程 2)

(2R, 4S) -N- { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル } -4-ヒドロキシ-1- { (2S, 4R) -1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル } カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成
10

(2R, 4S) -N- { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル } ピロリジン-2-カルボキサミド・一塩酸塩及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンを用い、実施例 1 工程 1-3 と同様の方法を順次行
15 うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75-0.96 (3H, m), 1.08-1.32 (4H, m), 1.38-2.20 (19H, m), 2.30-2.43 (1H, m), 2.56-2.85 (4H, m), 2.93-3.15 (1H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 3.38-3.43 (2H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.38-4.49 (1H, m), 4.65 (1H, dd, $J=4.4, 8.2\text{ Hz}$), 7.13-7.33 (16H, m)
20

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 705

実施例 70

25 (2R, 4S) -N- { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル } -1- { (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル } カルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

(2R, 4S) -N- { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチ

ル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド・一塩酸塩を用い、実施例 55 工程 2 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.70 - 0.94 (3H, m), 1.08 - 1.32 (4H, m), 1.39 - 2.13 (17H, m), 2.14 - 2.23 (2H, m), 2.42 - 2.53 (1H, m), 2.57 - 2.70 (1H, m), 2.72 - 2.88 (2H, m), 2.88 - 3.08 (1H, m), 3.31 - 3.48 (2H, m), 3.56 - 3.62 (1H, m), 3.68 - 3.90 (2H, m), 4.27 - 4.39 (3H, m), 4.52 - 4.60 (1H, m), 7.13 - 7.30 (16H, m)

10 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H})^+$ として) : 721

実施例 71

(2R) - 1 - { (2S, 4S) - 4 - アセトキシ - 1 - (3, 3, 3 - トリ
フェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル - N - { ((3R) -
1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル } ピロリジン - 2 - カルボ
キサミド

15 (2R) - N - { ((3R) - 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メチル } - 1 - { (2S, 4R) - 4 - (メチルスルホニルオキシ) - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニルピロリジン - 2 - カルボキサミド 40 mg 及び酢酸テトラブチルアンモニウム 30 mg
20 の N, N - ジメチルホルムアミド 1 ml 溶液を、85℃にて 15 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー ($\text{Kieselgel}^{\text{TM}} 60 \text{F}_{254}$, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 100/8/1) にて精製し、
25 表題化合物 14 mg を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78 - 2.10 (26H, m), 2.20 - 2.30 (1H, m), 2.32 - 2.50 (2H, m), 2.60 - 2.68 (1H, m), 2.73 - 3.08 (4H, m), 3.30 - 3.40 (1H, m), 3.40 (1H, d, $J = 14.6 \text{ Hz}$), 3.56 - 3.70

(1H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 4.00 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 4.25-4.33 (2H, m), 4.52-4.56 (1H, m), 7.13-7.45 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{46}H_{58}N_4O_5+H)^+$ として) : 747

5 実施例72

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-アセトキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル}メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

- 10 (2R)-N-{(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル}メチル}-1-{(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例57工程1、実施例71と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、黄色油状物質として得た。

- 15 1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.70-0.98 (4H, m), 1.10-1.38 (4H, m), 1.32 (1H, t, $J=10.7$ Hz), 1.39-2.20 (15H, m), 2.05 (3H, s), 2.27-2.38 (2H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 2.98-3.18 (3H, m), 3.31-3.40 (1H, m), 3.44
20 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 3.74 (1H, dd, $J=4.6, 11.5$ Hz), 3.79-3.84 (1H, m), 3.85 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 4.35 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 4.59 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 5.20-5.27 (1H, m), 7.14-7.32 (16H, m)

- 25 FAB-MS (m/e , $(C_{46}H_{58}N_4O_5+H)^+$ として) : 747

実施例73

N-{(1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

ピロリジン-2-カルボン酸メチル・一塩酸塩及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-DL-プロリンを用い、実施例41、実施例44と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.60-1.12 (3H, m), 1.15-2.20 (24H, m), 2.24-2.38 (1H, m), 2.46-2.90 (3H, m), 2.98-3.19 (1H, m), 3.20-4.65 (8H, m), 7.10-8.20 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 689

実施例74

10 (2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3R)-1-プロピル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

プロピオンアルデヒドを用い、実施例47と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.06 (18H, m), 2.20-2.32 (3H, m), 2.67 (1H, d, $J=11.4\text{ Hz}$), 2.72-2.82 (2H, m), 2.83-2.93 (1H, m), 2.96-3.08 (1H, m), 3.30-3.36 (1H, m), 3.39 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 3.61 (1H, dd, $J=3.6, 11.2\text{ Hz}$), 3.81-3.90 (1H, m), 3.96 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4.28-4.37 (2H, m), 4.56 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.17-7.38 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 651

実施例75

25 (2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3R)-1-オクチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

n-オクタナールを用い、実施例47と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.83–0.95 (6H, m), 1.20–1.83 (18H, m), 1.86–2.02 (4H, m), 2.21–2.32 (3H, m), 2.64–2.80 (3H, m), 2.83–2.91 (1H, m), 3.00–3.10 (1H, m), 3.31–3.36 (1H, m), 3.39 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=3.9, 10.9\text{ Hz}$), 3.81–3.90 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 4.28–4.37 (2H, m), 4.56 (1H, dd, $J=1.6, 7.9\text{ Hz}$), 7.16–7.34 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{45}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 721

10 実施例 76

(2R)-N-{((3R)-1-シクロプロピルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

15 シクロプロパンカルバルデヒドを用い、実施例 47 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.04–0.10 (2H, m), 0.45–0.53 (2H, m), 0.88 (4H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.22–1.38 (3H, m), 1.42–1.50 (1H, m), 1.55–2.05 (6H, m), 2.16–2.32 (3H, m), 2.62–2.80 (2H, m), 2.88–2.98 (1H, m), 2.98–3.09 (2H, m), 3.30–3.37 (1H, m), 3.39 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 3.61 (1H, dd, $J=3.8, 11.1\text{ Hz}$), 3.82–3.91 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4.28–4.37 (2H, m), 4.53–4.59 (1H, m), 7.17–7.38 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 663

実施例 77

(2R)-N-{((3R)-1-アリル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノ

イル) ピロリジン-2-イル} カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

- (2R)-N-((3S)-3-ピペリジルメチル)-1- { (2S)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル
 5 ピロリジン-2-カルボキサミド 37mg のアセトニトリル 0.9ml 溶液に、
 臭化アリル 0.0055ml 及び炭酸カリウム 25mg を室温にて加え、80℃
 にて1.5時間加熱攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、1N水酸
 化ナトリウム水溶液にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減
 10 圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel
TM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/2
 8%アンモニア水=100/10/1) にて精製し、表題化合物 23mg を白色
 固体として得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.80-2.10 (15H, m),
 2.24-2.33 (1H, m), 2.62-2.72 (1H, m), 2.73-
 2.82 (1H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 2.93-2.9 (1
 15 H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.30-3.36 (1H, m),
 3.39 (1H, d, J=14.1Hz), 3.58-3.66 (1H, m),
 3.80-3.90 (1H, m), 3.95 (1H, d, J=14.1Hz),
 4.28-4.37 (2H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 5.07-
 5.19 (2H, m), 5.82-5.96 (1H, m), 7.17-7.38
 20 (16H, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₀H₄₈N₄O₄+H)⁺として) : 649

実施例 78

- (2R)-N- { ((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)
メチル} -1- { (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-メチル-3, 3,
 25 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-
2-カルボキサミド

2-メチル-3, 3, 3-トリフェニルプロピオン酸を用い、実施例45工程
 4、実施例46、実施例17工程3と同様の方法を順次行うことにより、表題化
 合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.70–2.40 (31H, m),
 2.60–2.90 (2H, m), 2.97–3.10 (1H, m), 3.33–
 3.43 (1H, m), 3.76–3.82 (1H, m), 3.87–4.00
 5 m), 4.18–4.57 (2H, m), 4.60–4.75 (2H,
 m), 6.70–6.80 (1H, m), 7.10–7.30 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 719

実施例 79

(2R)–1–{(2S, 4S)–4–アセチルアミノ–1–(3, 3, 3–
トリフェニルプロパノイル)ピロリジン–2–イル}カルボニル–N–{(3
 10 R)–1–シクロヘキシルメチル–3–ピペリジル)メチル}ピロリジン–2–
カルボキサミド

(2R)–1–{(2S, 4S)–4–アミノ–1–(3, 3, 3–トリフェ
 ニルプロパノイル)ピロリジン–2–イル}カルボニル–N–{(3R)–1–
 シクロヘキシルメチル–3–ピペリジル)メチル}ピロリジン–2–カルボキサ
 15 ミド 22mg のクロロホルム 1ml 溶液に、無水酢酸 0.0089ml 及びピリ
 ジン 0.0127ml を室温にて加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液をク
 ロロホルムにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナト
 リウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラ
 フィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、ク
 20 ロロホルム/メタノール=8/1) にて精製し、表題化合物 18mg を白色固体
 として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78–0.93 (4H, m), 1.
 12–1.86 (17H, m), 1.93 (3H, s), 1.94–2.10 (4
 H, m), 2.25–2.33 (1H, m), 2.50–2.70 (3H, m),
 25 2.73–2.82 (1H, m), 3.10–3.27 (2H, m), 3.34–
 3.45 (1H, m), 3.39 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.84–
 3.93 (1H, m), 3.88 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.17 (1
 H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 4.42–4.51 (1H, m), 4.53–4.
 60 (1H, m), 7.10–7.33 (16H, m), 8.00–8.07 (1

H, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₆H₅₉N₅O₄+H)⁺として) : 746

実施例 80

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)
5 メチル}-1-{(2S, 4S)-4-(メチルスルホニルアミノ)-1-(3,
3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリ
ジン-2-カルボキサミド

(2R)-1-{(2S, 4S)-4-アミノ-1-(3, 3, 3-トリフェ
10 ニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3R)-1-
シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサ
ミドを用い、実施例 57 工程 1 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体
として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.78-0.97 (3H, m), 1.
05-2.10 (23H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.53-
15 2.85 (3H, m), 2.89 (3H, s), 3.07-3.20 (1H, m),
3.32-3.55 (3H, m), 3.83-4.00 (3H, m), 4.15
(1H, d, J=8.7 Hz), 4.55-4.61 (1H, m), 7.03-
7.13 (1H, m), 7.15-7.40 (16H, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₅H₅₉N₅O₅S+H)⁺として) : 783

20 実施例 81

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)
メチル}-1-{(2S)-4-オキソ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロ
パノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

塩化オキサリル 0.0037 ml のジクロロメタン 0.3 ml 溶液に、ジメチ
25 ルスルホキシド 0.0065 ml を -78℃ にて加え、同温度にて 20 分間攪拌
した後、(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリ
ジル)メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-
トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-
カルボキサミド 25 mg のジクロロメタン 0.9 ml 溶液を同温度にて加えて 3

0分間攪拌し、次いで、トリエチルアミン0.0024mlを同温度にて加え、室温にて20分間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 574 4 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、表題化合物18mgを淡桃色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.78-2.20 (22H, m), 2.21-2.36 (1H, m), 2.47-2.52 (2H, m), 2.55-2.90 (3H, m), 2.98-3.20 (3H, m), 3.27-3.55 (2H, m), 3.80-4.03 (3H, m), 4.50-4.63 (2H, m), 6.88-7.05 (1H, m), 7.10-7.40 (15H, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₄H₅₄N₄O₄+H)⁺として) : 703

実施例 82

(2R)-1-{(2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-(3S)-3-ピペリジルメチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

(工程1)

(2S)-3, 4-デヒドロ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-カルボン酸の合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 4-デヒドロ-L-プロリンを用い、実施例24工程1、実施例1工程2-4と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造した。

(工程2)

(2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)-1-{(2S)-3, 4-デヒドロ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2S)-3, 4-デヒドロ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-カルボン酸及び(2R)-N-({(3R)-1-(tert-

プトキシカルボニル) - 3 - ピペリジル} メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドを用い、実施例 45 工程 4 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程 3)

(2 R) - N - ({ (3 R) - 1 - (tert-プトキシカルボニル) - 3 -
5 ピペリジル} メチル) - 1 - { (2 S, 3 R, 4 S) - 3, 4 - ジヒドロキシ -
1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボ
ニルピロリジン - 2 - カルボキサミドの合成

(2 R) - N - ({ (3 R) - 1 - (tert-プトキシカルボニル) - 3 -
ピペリジル} メチル) - 1 - { (2 S) - 3, 4 - デヒドロ - 1 - (3, 3, 3 -
10 トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニルピロリジン - 2 -
カルボキサミド 29 mg の 33% 含水アセトニトリル 1.5 ml 溶液に、氷冷下、
N - メチルモルホリン - N - オキシド 6 mg を加え、次いで、2% 四酸化オスミ
ウム水溶液 0.0027 ml を加えて、室温にて 66 時間攪拌した。反応液にチ
15 オ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウム
で乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー
(KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物 21 mg を得た。

(工程 4)

(2 R) - 1 - { (2 S, 3 R, 4 S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 1 - (3,
20 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル - N -
((3 S) - 3 - ピペリジルメチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの合成

(2 R) - N - ({ (3 R) - 1 - (tert-プトキシカルボニル) - 3 -
ピペリジル} メチル) - 1 - { (2 S, 3 R, 4 S) - 3, 4 - ジヒドロキシ -
1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボ
25 ニルピロリジン - 2 - カルボキサミドを用い、実施例 17 工程 2 と同様の方法に
て表題化合物を製造し、白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.80 - 2.10 (12H, m),
2.10 - 2.25 (2H, m), 2.48 - 2.60 (1H, m), 2.65 -
2.94 (4H, m), 3.45 (1H, d, J = 14.8 Hz), 3.50 -

3. 68 (2H, m), 3. 77 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 3. 78–
3. 84 (1H, m), 4. 10–4. 20 (3H, m), 4. 51–4. 56
(1H, m), 7. 17–7. 32 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{37}H_{44}N_4O_5+H)^+$ として) : 625

5 実施例 83

(2R)-N-{((3R)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル}-1-
{(2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェ
ニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボ
キサミド

10 (2R)-1-{(2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-1-(3,
3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-
(3S)-3-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド及びヨウ
化エチルを用い、実施例 77 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体と
して得た。

15 1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0. 77–2. 10 (15H, m),
2. 20–2. 28 (1H, m), 2. 30–2. 42 (2H, m), 2. 46–
2. 60 (1H, m), 2. 73–2. 82 (1H, m), 2. 84–2. 93
(2H, m), 2. 94–3. 04 (1H, m), 3. 42 (1H, d, $J=1$
4. 5 Hz), 3. 50–3. 64 (2H, m), 3. 76–3. 83 (1H,
20 m), 3. 85 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 4. 09–4. 17 (2H,
m), 4. 18–4. 22 (1H, m), 9. 06 (1H, dd, $J=1.4$,
8. 2 Hz), 7. 13–7. 30 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{39}H_{48}N_4O_5+H)^+$ として) : 653

実施例 84

25 (2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)
メチル}-1-{(2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-1-(3, 3,
3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-
2-カルボキサミド

(2R)-1-{(2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-1-(3,

3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N-(
(3S)-3-ピペリジルメチル) ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、
実施例17工程3と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75-0.98 (3H, m), 1.
5 12-1.42 (5H, m), 1.43-2.04 (15H, m), 2.05 (2
H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 2.18-2.27 (1H, m), 2.28-2.
40 (1H, m), 2.57-2.63 (1H, m), 2.70-2.80 (1
H, m), 2.93-3.12 (2H, m), 3.44 (1H, d, $J=14.$
5 Hz), 3.51-3.63 (2H, m), 3.76-3.80 (1H, m),
10 3.81 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.12-4.19 (2H, m),
4.20-4.25 (1H, m), 4.49-4.54 (1H, m), 7.13-
7.32 (16H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H})^+$ として) : 721

実施例85

15 (2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
フェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N-{(3R)-
1-イソブチル-3-ピペリジル} メチル} ピロリジン-2-カルボキサミド

イソブチルアルデヒドを用い、実施例47と同様の方法にて表題化合物を製造
し、無色油状物質として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75-2.10 (22H, m),
2.22-2.32 (1H, m), 2.55-2.85 (4H, m), 3.01-
3.11 (1H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.55-3.68
(1H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.27-4.38 (2H,
m), 4.50-4.59 (1H, m), 7.13-7.40 (16H, m)

25 ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 665

実施例86

(2R)-N-{(3R)-1-プロピル-3-ピペリジル} メチル}-1-
{(2S)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-
イル} カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-((3S)-3-ピペリジルメチル)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド及びプロピオンアルデヒドを用い、実施例17工程3と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75-2.10 (16H, m), 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.23-2.42 (3H, m), 2.69-2.86 (2H, m), 2.87-3.07 (3H, m), 3.29-3.40 (2H, m), 3.42 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 3.78-3.88 (1H, m), 3.98 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4.02-4.10 (1H, m), 4.53-4.59 (1H, m), 7.15-7.40 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 635

実施例87

15 (2R)-N-{(3R)-1-ブチル-3-ピペリジル}メチル}-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

n-ブチルアルデヒドを用い、実施例85と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.50 (21H, m), 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.69-2.83 (2H, m), 2.85-3.09 (3H, m), 3.29-3.40 (2H, m), 3.41 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 3.78-3.86 (1H, m), 3.99 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 4.02-4.08 (1H, m), 4.52-4.60 (1H, m), 7.15-7.40 (16H, m)

25 ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 649

実施例88

(2R)-N-{(1-ベンジル-2-ピペリジル)メチル}-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

2-アミノメチル-1-ベンジルピペリジン [Chem. Pharm. Bull. 1.、43巻、1137-1147頁 (1995年) 記載] を用い、実施例63と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.70-2.08 (13H, m),
 5 2.27-2.39 (1H, m), 2.42-2.59 (1H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 3.80-3.45 (6H, m), 3.50-4.18 (5H, m), 4.57-4.62 (1H, m), 7.10-7.40 (21H, m)

ESI-MS (m/e , ($\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}$) $^+$ として) : 683

10 実施例89

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリ
 ス(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-
 N-{((3S)-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロピオン酸を用い、実施例45
 15 工程4、実施例46と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.10 (13H, m),
 2.27-2.35 (1H, m), 2.48-2.59 (2H, m), 2.84-3.06 (4H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.36 (1H, d,
 20 $J=15.0\text{Hz}$), 3.61 (1H, dd, $J=3.8, 11.0\text{Hz}$), 3.79 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.80-3.87 (1H, m), 4.37-4.48 (2H, m), 4.55 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.03-7.10 (1H, m), 7.14 (6H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.25 (6H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

25 ESI-MS (m/e , ($\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}$) $^+$ として) : 711

実施例90

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリ
 ス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-
 N-{((3S)-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

3, 3, 3-トリス(4-フルオロフェニル)プロピオン酸を用い、実施例45工程4、実施例46と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.83–2.07 (12H, m),
 5 2.08–2.18 (1H, m), 2.25–2.34 (1H, m), 2.48–
 2.60 (2H, m), 2.88–3.05 (4H, m), 3.32–3.40
 (1H, m), 3.41 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.58–3.63
 (1H, m), 3.77 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.80–3.88
 (1H, m), 4.37–4.50 (2H, m), 4.51–4.57 (1H,
 10 m), 6.96 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=8.6\text{ Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.6\text{ Hz}$), 7.0
 5–7.20 (1H, m), 7.17 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=5.3\text{ Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 663

実施例91

15 (2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
 ス(4-メチルフェニル)プロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニル-
 N-((3S)-3-ピベリジル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド
 (工程1)

3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロピオン酸メチルの合成

20 3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロピオン酸を用い、実施例2.4
 工程1と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程2)

3, 3, 3-トリス(4-ビニルフェニル)プロピオン酸メチルの合成

Shirakawaらの方法[J. Chem. Soc., Perkin Tr
 25 ans. 1, 2449–2450頁(1997)]を参考にして合成した。ニッ
 ケル(II)-アセチルアセトナート二水和物71mg及びトリフェニルホスフィ
 ン289mgの1, 2-ジメトキシエタン2ml溶液に、窒素雰囲気下、1.0
 M水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液0.544mlを室温にて加
 えたものを、3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロピオン酸メチル3

- 6 4 mg 及びビニルトリブチルすず 1. 0 1 g の 1, 2-ジメトキシエタン 5 ml 溶液に室温にて加え、8 0℃にて 2 2 時間加熱攪拌した。さらに、ニッケル (I I) -アセチルアセトナート二水和物 7 1 mg 及びトリフェニルホスフィン 2 8 9 mg の 1, 2-ジメトキシエタン 2 ml 溶液に、窒素雰囲気下、1. 0 M 水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液 0. 5 4 4 ml を室温にて加えたものを、室温にて加え、8 0℃にて 1 7 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、1 N フッ化カリウムを加え、室温にて 2 時間攪拌した後、反応液をセライト濾過した。濾液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3 0 0 / 7 ~ ヘキサン/酢酸エチル = 3 0 0 / 1 0) にて精製し、表題化合物 1 6 6 mg を得た。

(工程 3)

3, 3, 3-トリス (4-ビニルフェニル) プロピオン酸の合成

- 3, 3, 3-トリス (4-ビニルフェニル) プロピオン酸メチル 5 4 mg をジ
15 オキサン 0. 5 ml に懸濁させ、4 N 水酸化リチウム水溶液 0. 5 ml を室温にて加え、9 0℃にて 1 7 時間加熱攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルム抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 5 2. 5 mg を得た。

(工程 4)

- 20 (2 R) -N- ({ (3 R) -1- (tert-ブトキシカルボニル) -3-
ビペリジル} メチル) -1- ((2 S, 4 R) -4- (tert-ブトキシ) -
1- {3, 3, 3-トリス (4-ビニルフェニル) プロパノイル} ピロリジン-
2-イル) カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

- 3, 3, 3-トリス (4-ビニルフェニル) プロピオン酸を用い、実施例 4 5
25 工程 4 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程 5)

(2 R) -N- ({ (3 R) -1- (tert-ブトキシカルボニル) -3-
ビペリジル} メチル) -1- ((2 S, 4 R) -4- (tert-ブトキシ) -
1- {3, 3, 3-トリス (4-ヒドロキシメチルフェニル) プロパノイル} ピ

ロリジン-2-イル) カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-
 ピペリジル}メチル)-1-((2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)-
 1-{3, 3, 3-トリス(4-ビニルフェニル)プロパノイル}ピロリジン-
 5 2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド 30.6 mg 及び過ヨウ
 素酸ナトリウム 48 mg の 50% 含水アセトニトリル 3 ml 溶液に、窒素雰囲気
 下、2% 四酸化オスミウム水溶液 0.023 ml を室温にて加え、同温度にて 2
 0 時間攪拌した。氷冷下、反応液に水素化ホウ素ナトリウム 41 mg を加えて、
 室温にて 4 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、セライト
 10 濾過した後、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を
 減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel
 1TM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール =
 10/1) にて精製し、表題化合物 8.4 mg を得た。

(工程 6)

15 (2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシー-1-{3, 3, 3-トリ
 ス(4-メチルフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-
 N-({(3S)-3-ピペリジル}メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド
 の合成

(2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-
 20 ピペリジル}メチル)-1-((2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)-
 1-{3, 3, 3-トリス(4-ヒドロキシメチルフェニル)プロパノイル}ピ
 ロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施
 例 79、実施例 45 工程 2、実施例 46 と同様の方法を順次行うことにより、表
 題化合物を製造し、白色固体として得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.82-2.29 (14H, m),
 2.30 (9H, s), 2.50-2.67 (2H, m), 2.92 (2H, t,
 J=6.2 Hz), 2.98-3.10 (2H, m), 3.32-3.41 (1
 H, m), 3.33 (1H, d, J=14.1 Hz), 3.58-3.68 (1
 H, m), 3.86 (1H, d, J=14.1 Hz), 3.87-3.91 (1

H, m), 4.25-4.36 (2H, m), 4.50-4.58 (1H, m), 7.06 (6H, d, J=8.3 Hz), 7.18 (6H, d, J=8.3 Hz), 7.37-7.46 (1H, m)

ESI-MS (m/e, (C₄₀H₅₀N₄O₄+H)⁺として) : 651

5 実施例 9 2

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリ
ス(4-エチルフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-
N-{((3S)-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド
(工程 1)

- 10 (2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-
ピペリジル}メチル)-1-((2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)-
1-{3, 3, 3-トリス(4-エチルフェニル)プロパノイル}ピロリジン-
2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

- 15 (2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-
ピペリジル}メチル)-1-((2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)-
1-{3, 3, 3-トリス(4-ビニルフェニル)プロパノイル}ピロリジン-
2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド 15.6 mg のメタノー
ル 0.6 ml 溶液に、10%パラジウム-炭素触媒 5 mg を室温にて加え、水素
雰囲気下、4.5 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去することにより
20 表題化合物 12 mg を得た。

(工程 2)

- 25 (2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリ
ス(4-エチルフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-
N-{((3S)-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド
の合成

(2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-
ピペリジル}メチル)-1-((2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)-
1-{3, 3, 3-トリス(4-エチルフェニル)プロパノイル}ピロリジン-
2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例 46 と同

様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.97–2.10 (12H, m),
 1.22 (9H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.12–2.35 (2H, m), 2.
 48–2.60 (2H, m), 2.62 (6H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.7
 5 8–3.03 (4H, m), 3.30–3.40 (1H, m), 3.34 (1H,
 d, $J=14.0\text{ Hz}$), 3.58–3.65 (1H, m), 3.80–3.8
 6 (1H, m), 3.87 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 4.27–4.3
 8 (2H, m), 4.52–4.59 (1H, m), 7.08 (6H, d, $J=$
 8.3 Hz), 7.20 (6H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.27–7.40 (1
 10 H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 693

実施例 93

(2R)-N-{((3R)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル}-1-
((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-エチルフェ
 15 ニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カル
ボキサミド

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリ
 ス(4-エチルフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル
 N-{((3S)-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド
 20 及びヨウ化エチルを用い、実施例 77 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白
 色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78–1.15 (6H, m), 1.
 22 (9H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.28–2.10 (11H, m), 2.
 24–2.32 (1H, m), 2.32–2.48 (2H, m), 2.61 (6
 25 H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.75–3.04 (4H, m), 3.29–3.
 40 (2H, m), 3.60–3.68 (1H, m), 3.83–4.01 (2
 H, m), 4.20–4.33 (2H, m), 4.50–4.59 (1H, m),
 7.08 (6H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.23 (6H, d, $J=8.4\text{ Hz}$),
 7.30–7.42 (1H, m)

ESI-MS (m/e , $(C_{45}H_{60}N_4O_4+H)^+$ として) : 721

実施例 9 4

(2R) - 1 - { (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3, 3, 3 - トリ
フェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル - N - ((3R) -
5 3 - ピペリジルメチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド

(3S) - 3 - アミノメチル - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリ
ジンをうい、実施例 4 5 工程 1 - 4、実施例 4 6 と同様の方法を順次行うことに
より、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.88 - 2.08 (12H, m),
10 2.21 (1H, t, $J=11.0$ Hz), 2.27 - 2.36 (1H, m),
2.46 - 2.58 (2H, m), 2.78 - 2.99 (3H, m), 3.00 -
3.12 (1H, m), 3.30 - 3.40 (1H, m), 3.44 (1H, d,
 $J=14.7$ Hz), 3.62 (1H, dd, $J=4.0, 10.9$ Hz), 3.
78 - 3.85 (1H, m), 3.86 (1H, d, $J=14.7$ Hz), 4.
15 3.0 - 4.40 (2H, m), 4.55 - 4.62 (1H, m), 7.15 - 7.
38 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(C_{37}H_{44}N_4O_4+H)^+$ として) : 609

実施例 9 5

(2R) - 1 - { (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3, 3, 3 - トリ
20 フェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル - N - { ((3S) -
1 - メチル - 3 - ピペリジル) メチル } ピロリジン - 2 - カルボキサミド

(2R) - 1 - { (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3, 3, 3 - トリ
フェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル - N - ((3R) -
3 - ピペリジルメチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド及び 37%ホルムアル
25 デヒド水溶液を用い、実施例 1 7 工程 3 と同様の方法にて表題化合物を製造し、
白色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.68 - 2.10 (13H, m),
2.24 (3H, s), 2.25 - 2.33 (1H, m), 2.46 - 2.55
(1H, m), 2.57 - 2.68 (1H, m), 2.73 - 2.86 (2H,

m), 3.03-3.14 (1H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 3.42 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J=4.0, 10.7$ Hz), 3.79-3.86 (1H, m), 3.87 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.32-4.40 (2H, m), 4.54-4.60 (1H, m), 7.15-7.35 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(C_{38}H_{46}N_4O_4+H)^+$ として) : 623

実施例96

(2R)-N-{((3S)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

アセトアルデヒドを用い、実施例95と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.78-2.32 (14H, m), 1.06 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.33-2.47 (3H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 3.44 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J=4.0, 10.9$ Hz), 3.79-3.85 (1H, m), 3.86 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.32-4.40 (2H, m), 4.55 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.13-7.32 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(C_{39}H_{48}N_4O_4+H)^+$ として) : 637

実施例97

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3S)-1-プロピル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

プロピオンアルデヒドを用い、実施例95と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.69-2.08 (15H, m), 0.87 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.08-2.38 (3H, m), 2.

4.9–2.60 (1H, m), 2.72–2.93 (3H, m), 3.00–3.13 (1H, m), 3.29–3.40 (1H, m), 3.41 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J=3.8, 11.0$ Hz), 3.80–3.87 (1H, m), 3.87 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 4.30–4.44 (2H, m), 4.55–4.62 (1H, m), 7.15–7.43 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(C_{40}H_{50}N_4O_4+H)^+$ として) : 651

実施例 98

10 (2R)-N-{((3S)-1-シクロプロピルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

シクロプロパンカルバルデヒドを用い、実施例 95 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

15 1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.05–0.18 (2H, m), 0.43–0.55 (2H, m), 0.70–2.07 (14H, m), 2.18–2.34 (3H, m), 2.42–2.55 (1H, m), 2.78–2.94 (2H, m), 2.97–3.15 (2H, m), 3.30–3.41 (1H, m), 3.43 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J=4.0, 11.1$ Hz), 3.78–3.86 (1H, m), 3.89 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.30–4.40 (2H, m), 4.57 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.12–7.30 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(C_{41}H_{50}N_4O_4+H)^+$ として) : 663

実施例 99

25 (2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニル-N-{((3R)-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド
(工程 1)

(2R)-N-({(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-

ピペリジル}メチル)-1-{(2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(3S)-3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを用い、実施例45工程1-3と同様の方法にて表題化合物を製造した。

5 (工程2)

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-N-{((3R)-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

- 10 (2R)-N-({(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)-1-{(2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例88と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.83-1.82 (8H, m), 1.88-2.10 (4H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.28-2.40 (2H, m), 2.48-2.59 (1H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 2.90-3.07 (2H, m), 3.08-3.20 (1H, m), 3.29-3.39 (1H, m), 3.39 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.60-3.66 (1H, m), 3.73 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.77-3.86 (1H, m), 4.39-4.52 (2H, m), 4.57 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.02-7.20 (1H, m), 7.12 (6H, d, J=8.9 Hz), 7.24 (6H, d, J=8.9 Hz)
- 20

ESI-MS (m/e, (C₃₇H₄₁Cl₃N₄O₄+H)⁺として) : 711

実施例100

- 25 (2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-N-{((3R)-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド
- 3, 3, 3-トリス(4-フルオロフェニル)プロピオン酸を用い、実施例99工程2と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.85–2.10 (12H, m),
 2.12–2.23 (1H, m), 2.25–2.40 (2H, m), 2.47–
 2.58 (1H, m), 2.80–2.90 (1H, m), 2.91–3.00
 (1H, m), 3.04–3.18 (2H, m), 3.30–3.42 (1H,
 5 m), 3.45 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 3.62 (1H, dd, $J=$
 4.3, 10.9 Hz), 3.72 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 3.77–
 3.85 (1H, m), 4.40–4.50 (2H, m), 4.52–4.60
 (1H, m), 6.96 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=8.9\text{ Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.9\text{ Hz}$),
 7.09–7.20 (1H, m), 7.15 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=5.3\text{ Hz}$,
 10 $J_{\text{HH}}=8.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 663

実施例101

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
フェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-(4-ピペリ
 15 ジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

(工程1)

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-
 2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチルの合成

(2R)-ピロリジン-2-カルボン酸メチル及びN- α -ベンジルオキシカ
 20 ルボニル-O-(tert-ブチル)-トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリ
 ンを用い、実施例45工程1-2と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程2)

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)-1-(3,
 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリ
 25 ジン-2-カルボン酸の合成

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-
 2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチルを用い、実施例45工
 程4、実施例1工程4と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し
 た。

(工程3)

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-(4-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

- 5 (2R)-1-{(2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボン酸及び4-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを用い、実施例1工程5、実施例46と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.18-1.72 (6H, m), 1.75-2.09 (5H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 2.57-2.76 (3H, m), 2.86 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 3.00-3.12 (1H, m), 3.18-3.40 (3H, m), 3.52 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 3.57 (1H, dd, $J=4.0, 11.0\text{ Hz}$), 3.78 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 3.79-3.86 (2H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 4.50-4.59 (1H, m), 7.13-7.32 (15H, m), 7.33-7.41 (1H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 609

実施例102

- 20 (2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニル-N-(4-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

- 3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロピオン酸を用い、実施例101工程2-3と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.83-2.08 (12H, m), 2.29-2.45 (2H, m), 2.46-2.58 (2H, m), 2.98-3.16 (4H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.39 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.63 (1H, dd, $J=4.1, 10.8\text{ Hz}$), 3.

7.1 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.76–3.86 (1H, m), 4.38–4.51 (2H, m), 4.58 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.05–7.20 (1H, m), 7.12 (6H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.24 (6H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)

5 ESI-MS (m/e , $(C_{37}H_{41}Cl_3N_4O_4+H)^+$ として): 711

実施例103

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリ
ス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-
N-(4-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

10 3, 3, 3-トリス(4-フルオロフェニル)プロピオン酸を用い、実施例101工程2-3と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.80–2.08 (12H, m), 2.28–2.45 (2H, m), 2.46–2.57 (2H, m), 2.98–
15 3.12 (4H, m), 3.32–3.40 (1H, m), 3.44 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=4.1, 10.8\text{ Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.77–3.87 (1H, m), 4.40–4.51 (2H, m), 4.53–4.61 (1H, m), 6.96 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=8.8\text{ Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.8\text{ Hz}$), 7.08–7.20 (1H,
20 m), 7.15 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=5.2\text{ Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e , $(C_{37}H_{41}F_3N_4O_4+H)^+$ として): 663

実施例104

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
フェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-(4-ピペリ
25 ジルエチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

4-アミノエチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを用い、実施例101工程3と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1.02–2.40 (15H, m),

2. 52-2. 64 (2H, m), 2. 65-2. 78 (1H, m), 2. 85
 (1H, d, $H=10.8\text{ Hz}$), 3. 02-3. 11 (2H, m), 3. 12-
 3. 24 (1H, m), 3. 29-3. 40 (1H, m), 3. 45 (1H, d,
 $J=14.6\text{ Hz}$), 3. 58 (1H, dd, $J=4.0, 10.9\text{ Hz}$), 3.
 5 78-3. 82 (1H, m), 3. 83 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 4.
 32-4. 40 (2H, m), 4. 52-4. 59 (1H, m), 7. 12-7.
 31 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(C_{38}H_{46}N_4O_4+H)^+$ として) : 623

実施例105

10 (2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
 フェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-(1-メチ
 ル-4-ピペリジル)エチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
 フェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-(4-ピペリ
 15 ジルエチル)ピロリジン-2-カルボキサミド及び37%ホルムアルデヒド水溶
 液を用い、実施例17工程3と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物
 質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1. 05-2. 08 (15H, m),
 2. 28 (3H, s), 2. 29-2. 36 (1H, m), 2. 70-2. 92
 20 (4H, m), 3. 12-3. 28 (1H, m), 3. 30-3. 42 (1H,
 m), 3. 43 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3. 59 (1H, dd, $J=$
 3. 8, 10. 9 Hz), 3. 78-3. 83 (1H, m), 3. 84 (1H,
 d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4. 32-4. 41 (2H, m), 4. 53-4. 6
 0 (1H, m), 7. 13-7. 33 (16H, m)

25 ESI-MS (m/e , $(C_{39}H_{48}N_4O_4+H)^+$ として) : 637

実施例106

(2R)-1-(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-N-(4-ピペリジルエチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロピオン酸を用い、実施例101工程2、実施例104と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.95-1.88 (10H, m),
 5 1.90-2.00 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.28-2.38 (1H, m), 2.46-2.60 (3H, m), 2.98-3.11 (3H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 3.40 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 3.63 (1H, dd, $J=4.1, 11.0\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 3.73-3.82 (1H, m), 4.39-4.52 (2H, m),
 10 4.53-4.60 (1H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.10 (6H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23 (6H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 725
 実施例107

15 (2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-N-(4-ピペリジリエチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

3, 3, 3-トリス(4-フルオロフェニル)プロピオン酸を用い、実施例101工程2、実施例104と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。
 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.85-1.86 (10H, m),
 1.88-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.27-2.36 (1H, m), 2.47-2.60 (3H, m), 2.98-3.06 (2H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 3.15-3.28 (1H, m), 3.30-3.41 (1H, m), 3.45 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$),
 25 3.60 (1H, dd, $J=4.2, 10.6\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 3.75-3.85 (1H, m), 4.41-4.52 (2H, m), 4.53-4.60 (1H, m), 6.94 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=8.5\text{Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.5\text{Hz}$), 7.00-7.10 (1H, m), 7.

13 (6H, dd, $J_{HF}=5.3\text{ Hz}$, $J_{HH}=8.5\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e , $(C_{38}H_{43}F_3N_4O_4+H)^+$ として) : 677

実施例108

5 (2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリ
ス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-
N-(1-メチル-4-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリ
ス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-
N-(4-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例
10 105と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.12-2.20 (13H, m),
2.31 (3H, s), 2.32-2.39 (1H, m), 2.48-2.58
(1H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 2.99-3.10 (2H,
m), 3.35-3.42 (1H, m), 3.45 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$)
15 z), 3.62 (1H, dd, $J=4.1, 11.0\text{ Hz}$), 3.73 (1H,
d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.78-3.88 (1H, m), 4.40-4.5
3 (2H, m), 4.59 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.92-7.03
(6H, m), 7.08-7.25 (7H, m)

ESI-MS (m/e , $(C_{38}H_{43}F_3N_4O_4+H)^+$ として) : 677

20 実施例109

(2R)-N-{(1-エチル-4-ピペリジル)メチル}-1-((2S,
4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリリス(4-フルオロフェニル)
プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサ
ミド

25 (2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリ
リス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-
N-(4-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例
93と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.03-2.15 (16H, m),

2. 29-2. 48 (3H, m), 2. 50-2. 60 (1H, m), 2. 86-
 2. 96 (2H, m), 2. 97-3. 10 (2H, m), 3. 30-3. 40
 (1H, m), 3. 42 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3. 63 (1H, d
 d, $J=3.9, 11.0\text{ Hz}$), 3. 72 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$),
 5 3. 78-3. 88 (1H, m), 4. 40-4. 52 (2H, m), 4. 53-
 4. 61 (1H, m), 6. 96 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=8.8\text{ Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.8\text{ Hz}$), 7. 07-7. 20 (1H, m), 7. 16 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=5.3\text{ Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 691

10 実施例110

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリ
 ス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-
 N-{1-(2-プロピル)-4-ピペリジルメチル}ピロリジン-2-カルボ
 キサミド

15 2-臭化プロピルを用い、実施例109と同様の方法にて表題化合物を製造し、
 白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0. 82-2. 17 (13H, m),
 1. 06 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 2. 28-2. 37 (1H, m), 2.
 48-2. 59 (1H, m), 2. 66-2. 93 (3H, m), 2. 96-3.
 20 10 (2H, m), 3. 32-3. 41 (1H, m), 3. 43 (1H, d, J
 $=15.0\text{ Hz}$), 3. 63 (1H, dd, $J=4.3, 10.8\text{ Hz}$), 3.
 73 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3. 78-3. 88 (1H, m), 4.
 38-4. 51 (2H, m), 4. 57 (1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 6. 9
 6 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=8.8\text{ Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.8\text{ Hz}$), 7. 08-7. 20
 25 (1H, m), 7. 16 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=5.4\text{ Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 705

実施例111

(2R)-N-{(1-シクロブチルメチル-4-ピペリジル)メチル}-1-
 ((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリ
 ス(4-フルオロ

フェニル) プロパノイル} ピロリジン-2-イル) カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(ブロモメチル) シクロブタンを用い、実施例 109 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.82-2.10 (20H, m), 2.28-2.44 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.76-2.92 (2H, m), 2.97-3.08 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.41 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.57-3.67 (1H, m), 3.72 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.78-3.87
- 10 (1H, m), 4.39-4.52 (2H, m), 4.54-3.61 (1H, m), 6.96 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=8.8\text{ Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.8\text{ Hz}$), 7.06-7.20 (1H, m), 7.15 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=5.3\text{ Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 731

15 実施例 112

(2R)-N-{(1-シクロペンチルメチル-4-ピペリジル)メチル}-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

- 20 (2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-N-(4-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド 19mg のアセトニトリル 1.5ml 溶液に、メタンスルホン酸-シクロペンチルメチル 14mg、炭酸カリウム 13mg 及びヨウ化カリウム 5mg を室温にて加え、80℃にて 24 時間加熱攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、1N 水酸化ナトリウム水溶液にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60F254、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=100/10/1) にて精製し、表題化合物 16mg を白色
- 25

固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.07–2.50 (26H, m),
 2.82–2.98 (2H, m), 3.00–3.12 (2H, m), 3.32–
 3.40 (1H, m), 3.44 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 3.62 (1
 5 H, dd, $J=4.3, 10.8\text{Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 3.78–3.88 (1H, m), 4.40–4.52 (2H, m), 4.
 53–4.61 (1H, m), 6.96 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=8.8\text{Hz}$, $J_{\text{H}}=8.8\text{Hz}$), 7.07–7.22 (1H, m), 7.15 (6H, dd,
 $J_{\text{HF}}=5.2\text{Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.8\text{Hz}$)

10 ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 745

実施例113

(2R)-N-{(1-シクロペンチル-4-ピペリジル)メチル}-1-((2
S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-フルオロフェニ
ル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボ
 15 キサミド

プロモシクロペンチルを用い、実施例109と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.08–2.20 (21H, m),
 2.29–2.65 (3H, m), 3.02–3.18 (4H, m), 3.30–
 20 3.92 (3H, m), 3.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 3.71 (1
 H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.39–4.67 (3H, m), 6.90–7.
 27 (13H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 731

実施例114

25 (2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
フェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-(1-メチル-
4-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
 フェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-(4-ピペリ

ジルメチル) ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例105と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.16-2.08 (13H, m),
 2.27 (3H, s), 2.28-2.36 (1H, m), 2.70-2.79
 5 (2H, m), 2.80-2.91 (2H, m), 2.93-3.04 (1H, m),
 3.30-3.40 (1H, m), 3.43 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$),
 3.60 (1H, dd, $J=3.8, 11.0\text{ Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$),
 3.86-4.01 (1H, m), 4.32-4.40 (2H, m), 4.58 (1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 7.17-7.36
 10 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 623

実施例115

(2R)-N-{(3S)-(1-シクロブチルメチル-3-ピベリジル)メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド
 15

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-(3-ピベリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例111
 20 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.65-2.08 (19H, m),
 2.25-2.33 (1H, m), 2.35 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.43-2.58 (2H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.71-2.82 (2H, m),
 3.00-3.11 (1H, m), 3.29-3.39 (1
 25 H, m), 3.40 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=3.8, 11.0\text{ Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 3.87 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.30-4.38 (2H, m), 4.52-4.59 (1H, m), 7.14-7.36 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 677

実施例 116

(2R)-N-({(3S)-1-(2,2-ジメチルシクロペンチルメチル)-
3-ピペリジル}メチル)-1-{{(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,
3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリ
 5 ジン-2-カルボキサミド

K. D. ハッチンソン (Hutchinson) らの方法 [Tetrahedron, 50巻、6129-6136 (1994年)] に従って合成した2,2-ジメチルシクロペンタンカルバルデヒドを用い、実施例95と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.74 (3H, s), 0.80-2.02 (20H, m), 1.01 (3H, s), 2.07-2.20 (1H, m), 2.21-2.36 (2H, m), 2.50-2.92 (4H, m), 3.00-3.14 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.42 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 3.61 (1H, dd, $J=2.4, 11.1\text{ Hz}$), 3.81-3.90 (1H, m), 3.88 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 4.30-4.40 (2H, m), 4.55-4.61 (1H, m), 7.15-7.38 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 719

実施例 117

20 (2R)-N-{{(3S)-1-{2-(1-メチルシクロプロピル)エチル}-3-ピペリジル}メチル}-1-{{(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル
ピロリジン-2-カルボキサミド

25 3-シクロプロパンブタナールを用い、実施例95と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.18-0.30 (4H, m), 0.70-2.07 (15H, m), 1.01 (3H, s), 2.24-2.34 (1H, m), 2.35-2.57 (3H, m), 2.68-2.92 (3H, m), 3.01-3.13 (1H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 3.41

(1H, d, $J=14.5$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J=3.8, 11.0$ Hz), 3.79–3.87 (1H, m), 3.88 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 4.30–4.39 (2H, m), 4.56–4.61 (1H, m), 7.15–7.38 (16H, m)

5 ESI-MS (m/e , $(C_{43}H_{54}N_4O_4+H)^+$ として) : 691

実施例118

(2R)-N-({(3S)-1-(1-シクロペンチルエチル)-3-ピペリジル}メチル)-1-{{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-}

10 カルボキサミド

4-メチルベンゼンスルホン酸 1-(シクロペンチル)エチルを用い、実施例112と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.80–2.08 (24H, m), 2.15–2.40 (3H, m), 2.50–3.15 (5H, m), 3.30–3.53 (2H, m), 3.56–3.72 (1H, m), 3.78–3.93 (2H, m), 4.26–4.42 (2H, m), 4.53–4.62 (1H, m), 7.15–7.43 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(C_{44}H_{56}N_4O_4+H)^+$ として) : 705

実施例119

20 (2R)-N-({(3S)-1-(1-シクロヘキシルエチル)-3-ピペリジル}メチル)-1-{{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-}
カルボキサミド

25 (2R)-1-{{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-((3R)-3-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド及びシクロヘキシルメチルケトンを用い、実施例17工程3と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.80–2.08 (27H, m),

2. 22-3. 15 (7H, m), 3. 32-3. 46 (2H, m), 3. 58-3. 77 (1H, m), 3. 84-3. 93 (2H, m), 4. 28-4. 40 (2H, m), 4. 52-4. 60 (1H, m), 7. 18-7. 40 (16H, m)

5 ESI-MS (m/e, $(C_{45}H_{58}N_4O_4 + H)^+$ として) : 719

実施例120

(2R)-N-(((3S)-1-シクロヘキシル-3-ピペリジル)メチル)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

10 シクロペントanonを用い、実施例119と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

1H -NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0. 70-2. 08 (21H, m), 2. 26-2. 35 (1H, m), 2. 39-2. 53 (2H, m), 2. 79-3. 03 (3H, m), 3. 04-3. 18 (1H, m), 3. 30-3. 40 (1H, m), 3. 42 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 3. 58 (1H, d, $J=4.0, 10.9$ Hz), 3. 79-3. 90 (1H, m), 3. 89 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 4. 30-4. 40 (2H, m), 4. 54-4. 60 (1H, m), 7. 16-7. 38 (16H, m)

ESI-MS (m/e, $(C_{42}H_{52}N_4O_4 + H)^+$ として) : 677

20 実施例121

(2R)-N-(4-ピペリジルメチル)-1-((2S)-1-((3, 3, 3-トリス(4-フルオロフェニル)プロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

25 3, 3, 3-トリス(4-フルオロフェニル)プロピオン酸を用い、実施例64と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

1H -NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0. 88-1. 10 (2H, m), 1. 44-1. 70 (4H, m), 1. 75-2. 09 (7H, m), 2. 30-2. 40 (1H, m), 2. 48-2. 60 (3H, m), 2. 92-3. 13 (4H, m), 3. 31-3. 48 (2H, m), 3. 42 (1H, d, $J=14.5$ Hz)

8 Hz), 3.76 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 3.78–3.84 (1H, m), 4.21 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 4.59–4.64 (1H, m), 6.97 (6H, dd, $J_{HF}=8.8$ Hz, $J_{HH}=8.8$ Hz), 7.08–7.26 (1H, m), 7.18 (6H, dd, $J_{HF}=5.2$ Hz, $J_{HH}=8.8$ Hz)

ESI-MS (m/e , $(C_{37}H_{41}F_3N_4O_3+H)^+$ として) : 647

実施例 122

(2R)-N-{(1-メチル-4-ピペリジル)メチル}-1-((2S)-1-{3,3,3-トリス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-(4-ピペリジルメチル)-1-((2S)-1-{3,3,3-トリス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例 95 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 1.12–1.33 (3H, m), 1.35–1.50 (1H, m), 1.52–1.70 (3H, m), 1.77–2.08 (7H, m), 2.29 (3H, s), 2.30–2.39 (1H, m), 2.60–2.71 (1H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 2.91–3.10 (2H, m), 3.31–3.50 (2H, m), 3.41 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 3.77 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 3.78–3.85 (1H, m), 4.20 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 4.58–4.63 (1H, m), 6.97 (6H, dd, $J_{HF}=8.9$ Hz, $J_{HH}=8.9$ Hz), 7.08–7.23 (1H, m), 7.19 (6H, dd, $J_{HF}=5.2$ Hz, $J_{HH}=8.9$ Hz)

ESI-MS (m/e , $(C_{38}H_{43}F_3N_4O_3+H)^+$ として) : 661

実施例 123

(2R)-N-{(1-エチル-4-ピペリジル)メチル}-1-((2S)-1-{3,3,3-トリス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-(4-ピペリジルメチル)-1-((2S)-1-{3,3,3-トリス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例93と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.09 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.15-1.33 (3H, m), 1.34-1.50 (1H, m), 1.52-1.68 (3H, m), 1.74-2.08 (7H, m), 2.29-2.35 (1H, m), 2.40 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.60-2.70 (1H, m), 2.87-2.98 (3H, m), 2.99-3.10 (1H, m), 10 3.30-3.50 (2H, m), 3.39 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 3.76 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 3.77-3.83 (1H, m), 4.19 (1H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.58-4.62 (1H, m), 6.95 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=8.8\text{ Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.8\text{ Hz}$), 7.06-7.12 (1H, m), 7.17 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=5.3\text{ Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.8\text{ Hz}$)
- 15 ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 675

実施例124

(2R)-N-{(1-プロピル-4-ピペリジル)メチル}-1-((2S)-1-{3,3,3-トリス(4-フルオロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

- 20 プロピオンアルデヒドを用い、実施例122と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.03-2.10 (16H, m), 2.22-2.38 (3H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 2.85-2.99 (3H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.40 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 3.77 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 3.78-3.84 (1H, m), 4.20 (1H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.57-4.62 (1H, m), 6.95 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=8.9\text{ Hz}$, $J_{\text{HH}}=8.9\text{ Hz}$), 25 7.06-7.15 (1H, m), 7.18 (6H, dd, $J_{\text{HF}}=5.2\text{ Hz}$,

$J_{HH} = 8.9 \text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e , $(C_{40}H_{47}F_3N_4O_3 + H)^+$ として) : 689

実施例 125

(2R)-N-{(1-シクロプロピルメチル-4-ピペリジル)メチル}-
 5 1-((2S)-1-{3,3,3-トリス(4-フルオロフェニル)プロパノ
イル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

シクロプロパンカルバルデヒドを用い、実施例 122 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.08-0.14 (2H, m), 0.
 10 48-0.56 (2H, m), 0.83-2.10 (15H, m), 2.20-
 2.28 (2H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 2.62-2.72
 (1H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 2.99-3.11 (3H,
 m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.41 (1H, d, $J = 14.9 \text{ Hz}$),
 3.77 (1H, d, $J = 14.9 \text{ Hz}$), 3.78-3.86 (1H,
 15 m), 4.20 (1H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 4.58-4.63 (1H, m),
 6.96 (6H, dd, $J_{HF} = 8.8 \text{ Hz}$, $J_{HH} = 8.8 \text{ Hz}$), 7.03-7.
 12 (1H, m), 7.18 (6H, dd, $J_{HF} = 5.3 \text{ Hz}$, $J_{HH} = 8.8 \text{ Hz}$)
 (z)

ESI-MS (m/e , $(C_{41}H_{47}F_3N_4O_3 + H)^+$ として) : 701

20 実施例 126

N-{3-((3S)-3-ピペリジルメチル)アミノ-3-オキソプロピル}-
1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジンカルボキサミ
ド

tert-ブトキシカルボニル-L-プロリンを用い、実施例 1 工程 1-5、
 25 実施例 17 工程 2 と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.95-1.98 (11H, m),
 2.06-2.12 (1H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 2.44-
 2.56 (1H, m), 2.83-3.10 (4H, m), 3.18-3.32

(1H, m), 3.33-3.54 (2H, m), 3.63 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.77 (1H, d, J=15.3 Hz), 4.12-4.20 (1H, m), 6.32-6.41 (1H, m), 6.63-6.71 (1H, m), 7.12-7.30 (15H, m)

5 ESI-MS (m/e, (C₃₅H₄₂N₄O₃+H)⁺として) : 567

実施例127

N-{3-({(3R)-1-(シクロヘキシルメチル)-3-ピペリジル}メチルアミノ)-3-オキソプロピル}-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジンカルボキサミド

10 N-{3-((3S)-3-ピペリジルメチル)アミノ-3-オキソプロピル}-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジンカルボキサミドを用い、実施例12と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.78-2.22 (27H, m),
15 2.62-3.18 (4H, m), 3.20-3.58 (3H, m), 3.64 (1H, d, J=15.2 Hz), 3.77 (1H, d, J=15.2 Hz), 4.13-4.20 (1H, m), 6.28-6.40 (1H, m), 6.60-6.70 (1H, m), 7.16-7.32 (15H, m)

ESI-MS (m/e, (C₄₂H₅₄N₄O₃+H)⁺として) : 663

20 実施例128

(3S)-3-({(2R)-1-({(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1,1-ジメチルピペリジニウム ブロミド

25 (2R)-1-{{(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3S)-1-メチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド15mgに、10%臭化メチル-アセトニトリル0.5mlを室温にて加え、12時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラ

フィー (Aluminium oxide 60 F₂₅₄, Art 5713 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=18/1) にて精製し、表題化合物 15 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.86-2.30 (12H, m),
 5 2.62-3.80 (17H, m), 3.87-3.98 (1H, m), 4.36-4.48 (1H, m), 4.49-4.62 (2H, m), 7.10-7.36 (15H, m), 7.42-7.54 (1H, m)

ESI-MS (m/e, (C₃₉H₄₉N₄O₄)⁺として) : 637

実施例 129

10 (3S)-1,1-ジエチル-3-({(2R)-1-({(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)ピペリジニウム クロリド

(2R)-N-{{(3S)-1-エチル-3-ピペリジル}メチル}-1-
 15 {(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド 22 mg にヨウ化エチル 1 ml を室温にて加え、70℃にて2時間加熱攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を超純水 0.6 ml/メタノール 0.1 ml 溶液とし、逆相中圧液体クロマトグラフィー [O
 20 DS-AQ 120-S50 (YMC社製)] 上に展開した。飽和食塩水 20 ml 水溶液を流した後、超純水 150 ml にて洗浄し、メタノール/水=1/1 より表題化合物を溶出することで精製と陰イオンの交換を行い、表題化合物 21 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.82-2.30 (18H, m),
 25 2.50-3.88 (16H, m), 4.37-4.52 (3H, m), 7.13-7.36 (15H, m), 7.57-7.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e, (C₄₁H₅₃N₄O₄)⁺として) : 665

実施例 130

(3S)-3-({(2R)-1-({(2S,4R)-4-ヒドロキシ-

1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1, 1-ジプロピル
ピペリジニウム ヨージド

- (2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
5 フェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3S)-
1-プロピル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド4.
9mgにヨウ化プロピル1mlを室温にて加え、100℃にて15時間加熱攪拌
した。反応液をクロロホルムで希釈した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を
10 分取用薄層クロマトグラフィー(Aluminium oxide 60 F₂₅₄、
Art 5713 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=18/1)にて精
製し、表題化合物4. 1mgを淡黄色固体として得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.84-0.92 (1H, m), 1.
01 (3H, t, J=7.1Hz), 1.06 (3H, t, J=7.1Hz),
1.16-1.37 (3H, m), 1.52-2.12 (11H, m), 2.1
15 8-2.39 (2H, m), 2.77-2.93 (3H, m), 3.08-3.
33 (3H, m), 3.35-3.73 (6H, m), 3.50 (1H, d, J
=14.8Hz), 3.82-3.90 (1H, m), 3.94 (1H, d, J
=14.8Hz), 4.31-4.40 (2H, m), 4.45-4.60 (1
H, m), 7.15-7.40 (15H, m), 7.58-7.66 (1H, m)
20 ESI-MS (m/e, (C₄₃H₅₇N₄O₄)⁺として): 693

実施例131

- (3S)-1, 1-ジシクロプロピルメチル-3-(((2R)-1-((2
S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-
2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メ
25 チル)ピペリジニウム プロミド

(2R)-N-{((3S)-1-シクロプロピルメチル-3-ピペリジル)
メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェ
ニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボ
キサミド及び臭化シクロプロピルメチルを用い、実施例130と同様の方法にて

表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.68–1.77 (18H, m),
 1.80–2.20 (4H, m), 2.22–2.36 (1H, m), 2.64–
 2.78 (1H, m), 2.90–3.10 (2H, m), 3.30–3.70
 5 (8H, m), 3.52 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 3.72–4.01
 (2H, m), 3.88 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.36–4.60
 (3H, m), 7.16–7.43 (15H, m), 7.49–7.70 (1H,
 m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{45}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 717

10 実施例 132

(3R)-3-({(2R)-1-({(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-
1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニ
ル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1, 1-ジメチルピ
ペリジニウム プロミド

15 (2R)-1-{{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
 フェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{{(3R)-
 1-メチル-3-ピペリジル}メチル}ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、
 実施例 128 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.83–2.07 (9H, m), 2.
 20 12–2.34 (3H, m), 2.48–2.70 (2H, m), 2.86–3.
 01 (2H, m), 3.10–3.47 (8H, m), 3.50–3.80 (2
 H, m), 3.55 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, J
 $=14.8\text{Hz}$), 3.96–4.12 (2H, m), 4.30–4.40 (1
 H, m), 4.55–4.62 (1H, m), 4.67–4.76 (1H, m),
 25 7.10–7.38 (15H, m), 7.58–7.68 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 637

実施例 133

(3R)-1, 1-ジエチル-3-({(2R)-1-({(2S, 4R)-
4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリ

ジニル} カルボニル) - 2 - ピロリジニル} カルボニル) アミノ} メチル) ピベ
リジニウム クロリド

(2R) - N - { ((3R) - 1 - エチル - 3 - ピベリジル) メチル} - 1 -
{ (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノ
5 イル) ピロリジン - 2 - イル} カルボニルピロリジン - 2 - カルボキサミドを用
い、実施例 129 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.89 - 1.46 (10H, m),
1.68 - 2.10 (6H, m), 2.20 - 2.30 (2H, m), 2.34 -
2.50 (2H, m), 3.05 - 3.90 (12H, m), 3.60 (1H,
10 d, $J = 15.7 \text{ Hz}$), 3.71 (1H, d, $J = 15.7 \text{ Hz}$), 4.37 -
4.45 (1H, m), 4.52 - 4.67 (2H, m), 7.13 - 7.40
(15H, m), 7.58 - 7.69 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 665

実施例 134

15 (3R) - 1, 1 - ジアリル - 3 - ({ ({ (2R) - 1 - ({ (2S, 4R) -
4 - ヒドロキシ - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) - 2 - ピロリ
ジニル} カルボニル) - 2 - ピロリジニル} カルボニル) アミノ} メチル) ピベ
リジニウム ブロミド

(2R) - N - { ((3R) - 1 - アリル - 3 - ピベリジル) メチル} - 1 -
20 { (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノ
イル) ピロリジン - 2 - イル} カルボニルピロリジン - 2 - カルボキサミド及び
臭化アリルを用い、実施例 128 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡
状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80 - 2.28 (13H, m),
25 2.52 - 2.65 (1H, m), 2.66 - 2.78 (1H, m), 2.78 -
2.96 (1H, m), 3.00 - 3.12 (1H, m), 3.20 - 3.49
(4H, m), 3.50 (1H, d, $J = 14.3 \text{ Hz}$), 3.72 (1H, d,
 $J = 14.3 \text{ Hz}$), 3.76 - 3.86 (1H, m), 3.88 - 4.07 (3
H, m), 4.18 - 4.30 (1H, m), 4.30 - 4.42 (2H, m),

4. 50-4. 60 (2H, m), 5. 70-5. 78 (2H, m), 5. 79-5. 88 (1H, m), 5. 90-6. 10 (2H, m), 7. 16-7. 38 (15H, m), 7. 62-7. 70 (1H, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₃H₅₃N₄O₄)⁺として) : 689

5 実施例135

(3R)-3-({(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1, 1-ジプロピルピペリジニウム クロリド

10 (2R)-1-{{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{{(3R)-1-プロピル-3-ピペリジル}メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド及びヨウ化プロピルを用い、実施例129と同様の方法にて表題化合物を製造し、淡黄色固体として得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0. 80-2. 10 (19H, m), 2. 15-2. 32 (2H, m), 2. 48-2. 60 (2H, m), 2. 90-3. 00 (2H, m), 3. 01-3. 59 (9H, m), 3. 53 (1H, d, J=14. 6Hz), 3. 63-3. 80 (1H, m), 3. 75 (1H, d, J=14. 6Hz), 3. 88-3. 98 (1H, m), 4. 30-4. 38 (1
20 H, m), 4. 55-4. 70 (2H, m), 7. 15-7. 43 (15H, m), 7. 67-7. 77 (1H, m)

ESI-MS (m/e, (C₄₃H₅₇N₄O₄)⁺として) : 693

実施例136

(3R)-1-ブチル-3-({(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1-メチルピペリジニウム プロミド

(2R)-N-{{(3R)-1-ブチル-3-ピペリジル}メチル}-1-{{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノ

イル) ピロリジン-2-イル} カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド及び
(ブromoメチル) シクロプロパンを用い、実施例128と同様の方法にて表題化
合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.82-2.17 (15H, m),
2.18-2.39 (3H, m), 2.72-2.84 (2H, m), 2.85-
3.12 (3H, m), 3.13-3.78 (9H, m), 3.52 (1H, d,
 $J=14.4\text{ Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 3.83-4.
06 (2H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 4.49-4.82 (2
H, m), 7.16-7.40 (15H, m), 7.56-7.75 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 679

実施例137

(3R)-3-({(2R)-1-({(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-
1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニ
ル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1-メチル-1-(2-
メチルブチル)ピペリジニウム プロミド

(2R)-1-({(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
フェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-({(3R)-
1-(2-メチルブチル)-3-ピペリジル}メチル)ピロリジン-2-カルボ
キサミドを用い、実施例128と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体
として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.70-2.20 (18H, m),
2.22-2.50 (2H, m), 2.78-3.05 (4H, m), 3.06-
3.80 (10H, m), 3.53 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 3.69
(1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 3.83-3.95 (1H, m), 4.08-
4.23 (1H, m), 4.32-4.80 (3H, m), 7.10-7.47
(15H, m), 7.48-7.80 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 693

実施例138

(1R*, 3R)-及び(1S*, 3R)-3-({(2R)-1-({(2

S, 4R) - 4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-
2-ピロリジニル} カルボニル) - 2-ピロリジニル} カルボニル) アミノ} メ
チル) - 1-メチル-1-ペンチルピペリジニウム ブロミド

- (2R) - 1- { (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
 5 フェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N- { ((3R) -
 1-ペンチル-3-ピペリジル) メチル} ピロリジン-2-カルボキサミドを用
 い、実施例128と同様の操作を行った後、ジアステレオマーを分離し、低極性
 物質として、便宜上、(1R*) - 体と命名した表題化合物を白色固体として、
 高極性物質として、便宜上、(1S*) - 体と命名した表題化合物を白色固体と
 10 して、それぞれ得た。

(1R*) - 体

- ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.86-1.21 (4H, m), 1.
 28-1.47 (4H, m), 1.50-2.17 (13H, m), 2.20-
 2.37 (2H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 2.88-3.03
 15 (2H, m), 3.04-3.20 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.
 34-3.68 (4H, m), 3.51 (1H, d, J=14.1Hz), 3.
 73 (1H, d, J=14.1Hz), 3.98-4.08 (2H, m), 4.
 28-4.40 (1H, m), 4.50-4.61 (2H, m), 7.18-7.
 40 (15H, m), 7.58-7.65 (1H, m)

- 20 FAB-MS (m/e, (C₄₃H₅₇N₄O₄)⁺として) : 693

(1S*) - 体

- ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.88-1.08 (4H, m), 1.
 28-1.42 (4H, m), 1.43-2.02 (10H, m), 2.08-
 2.37 (4H, m), 2.97-3.10 (2H, m), 3.15 (3H, s),
 25 3.16-3.63 (7H, m), 3.58 (1H, d, J=15.5Hz),
 3.71 (1H, d, J=15.5Hz), 3.84-3.92 (1H, m),
 3.92-4.03 (1H, m), 4.38-4.42 (1H, m), 4.58-
 4.63 (1H, m), 4.76 (1H, t, J=8.3Hz), 7.15-7.
 39 (15H, m), 7.66-7.73 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{43}H_{57}N_4O_4)^+$ として) : 693

実施例 139

(1R*, 3R) - 及び (1S*, 3R) - 3 - ({ ({ (2R) - 1 - ({ (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) - 2 - ピロリジニル } カルボニル) - 2 - ピロリジニル } カルボニル) アミノ } メチル) - 1 - メチル - 1 - オクチルピペリジニウム プロミド

(2R) - 1 - { (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル - N - { ((3R) - 1 - オクチル - 3 - ピペリジル) メチル } ピロリジン - 2 - カルボキサミドを用い、実施例 128 と同様の操作を行った後、ジアステレオマーを分離し、低極性物質として、便宜上、(1R*) - 体と命名した表題化合物を白色泡状物質として、高極性物質として、便宜上、(1S*) - 体と命名した表題化合物を白色固体として、それぞれ得た。

(1R*) - 体

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.87 (3H, t, $J=6.7$ Hz), 0.98-2.38 (26H, m), 2.73-2.98 (3H, m), 3.02-3.14 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.37-3.62 (4H, m), 3.52 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 3.72 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 3.93-4.08 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 7.18-7.40 (15H, m), 7.58-7.65 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{46}H_{63}N_4O_4)^+$ として) : 735

(1S*) - 体

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.87 (3H, t, $J=6.7$ Hz), 0.92-1.10 (1H, m), 1.18-2.05 (21H, m), 2.10-2.40 (4H, m), 2.75-3.60 (8H, m), 3.15 (3H, s), 3.58 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 3.72 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 3.79-3.90 (1H, m), 3.93-4.06 (1H, m), 4.34-4.45 (1H, m), 4.49-4.82 (2H, m), 7.

15-7.38 (15H, m), 7.56-7.75 (1H, m)

FAB-MS (m/e, $(C_{46}H_{63}N_4O_4)^+$ として) : 735

実施例140

5 (3R)-1,1-ジシクロプロピルメチル-3-({(2R)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)ピペリジニウム ブロミド

10 (2R)-N-{(3R)-1-シクロプロピルメチル-3-ピペリジル}メチル}-1-{(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例131と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

15 1H -NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.54-0.70 (3H, m), 0.73-0.85 (2H, m), 0.88 (4H, t, J=6.6 Hz), 1.00-2.25 (13H, m), 2.47-2.60 (1H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 2.92-3.10 (2H, m), 3.38-3.75 (8H, m), 3.78-3.98 (3H, m), 4.20-4.40 (1H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 7.16-7.42 (15H, m), 7.83-7.91 (1H, m)

20 FAB-MS (m/e, $(C_{45}H_{57}N_4O_4)^+$ として) : 717

実施例141

25 (1R*,3R)-及び(1S*,3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-({(2R)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1-メチルピペリジニウム ブロミド

(2R)-N-{(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル}メチル}-1-{(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボ

キサミドを用い、実施例 128 と同様の操作を行った後、ジアステレオマーを分離し、低極性物質として、便宜上、(1R*)-体と命名した表題化合物を白色固体として、高極性物質として、便宜上、(1S*)-体と命名した表題化合物を白色固体として、それぞれ得た。

5 (1R*)-体

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.02-2.23 (21H, m),
2.30-2.40 (1H, m), 2.67-2.78 (1H, m), 2.83-
3.02 (3H, m), 3.20-3.37 (5H, m), 3.38-3.65
(5H, m), 3.56 (1H, d, J=14.4Hz), 3.70 (1H, d,
10 J=14.4Hz), 3.84-4.02 (1H, m), 4.10-4.19 (1
H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 4.40-4.49 (2H, m),
7.15-7.40 (15H, m), 7.50-7.60 (1H, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₅H₅₉N₄O₄)⁺として) : 719

(1S*)-体

15 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.80-2.07 (18H, m),
2.18-2.38 (4H, m), 2.72-3.36 (10H, m), 3.3
8-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=14.9Hz), 3.7
3 (1H, d, J=14.9Hz), 3.76-3.85 (1H, m), 4.0
2-4.12 (1H, m), 4.33-4.40 (1H, m), 4.60 (1H,
20 d, J=6.6Hz), 4.77 (1H, t, J=8.1Hz), 7.12-7.
40 (15H, m), 7.77 (1H, t, J=5.7Hz)

FAB-MS (m/e, (C₄₅H₅₉N₄O₄)⁺として) : 719

実施例 142

25 (3R)-1-シクロヘブチルメチル-3-({ ({ (2R)-1-({ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル } カルボニル) -2-ピロリジニル } カルボニル) アミノ } メチル) -1-メチルピペリジニウム プロミド

(2R)-N- { ({ (3R)-1-シクロヘブチルメチル-3-ピペリジル } メチル } -1- { (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェ

ニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例128と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.83-1.35 (6H, m), 1.36-2.02 (14H, m), 2.03-2.21 (3H, m), 2.22-2.64 (2H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.08-3.30 (5H, m), 3.31-3.74 (4H, m), 3.54 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.82-3.95 (1H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 4.33-4.78 (3H, m), 7.10-7.39 (15H, m), 7.47-7.72 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{46}\text{H}_{61}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 733

実施例143

(3R)-1,1-ジエチル-3-({(2R)-1-({(2S,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)ピペリジニウム クロリド

(2R)-N-{{(3R)-1-エチル-3-ピペリジル}メチル}-1-{{(2S,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド}を用い、実施例129と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.85-2.40 (16H, m), 2.92-3.78 (16H, m), 4.18-4.35 (3H, m), 4.43-4.58 (2H, m), 7.10-7.35 (15H, m), 7.48-7.65 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_5)^+$ として) : 681

実施例144

(3R)-1,1-ジエチル-3-({(2R)-1-({(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-{3,3,3-トリス(4-クロロフェニル)プロパノイ

ル} - 2 - ピロリジニル} カルボニル) - 2 - ピロリジニル} カルボニル) アミ
ノ} メチル) ピペリジニウム クロリド

(2 R) - N - { ((3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル) メチル} - 1 -
((2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - {3, 3, 3 - トリス (4 - クロロフェ
5 ニル) プロパノイル} ピロリジン - 2 - イル) カルボニルピロリジン - 2 - カル
ボキサミドを用い、実施例 129 と同様の方法を行うことにより、表題化合物を
製造し、白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.26 (6H, t, J=7.1 Hz),
1.32-2.19 (11H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.3
10 8-2.49 (1H, m), 3.17-3.85 (12H, m), 3.92-4.
03 (1H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 4.39-4.44 (1
H, m), 4.56-4.60 (1H, m), 4.72-4.81 (1H, m),
7.06-7.18 (6H, m), 7.20-7.30 (6H, m), 7.60-
7.67 (1H, m)

15 ESI-MS (m/e, (C₄₁H₅₀Cl₃N₄O₄)⁺として) : 767

実施例 145

(3 R) - 1, 1 - ジエチル - 3 - ({ ({ (2 R) - 1 - ({ (2 S, 4 R) -
4 - ヒドロキシ - 1 - {3, 3, 3 - トリス (4 - エチルフェニル) プロパノイ
ル} - 2 - ピロリジニル} カルボニル) - 2 - ピロリジニル} カルボニル) アミ
20 ノ} メチル) ピペリジニウム クロリド

(2 R) - N - { ((3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル) メチル} - 1 -
((2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - {3, 3, 3 - トリス (4 - エチルフェ
ニル) プロパノイル} ピロリジン - 2 - イル) カルボニルピロリジン - 2 - カル
ボキサミドを用い、実施例 129 と同様の方法を行うことにより、表題化合物を
25 製造し、白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.82-1.20 (3H, m), 1.
22 (9H, t, J=7.5 Hz), 1.30-2.55 (17H, m), 2.
61 (6H, q, J=7.5 Hz), 2.74-4.30 (14H, m), 4.
32-4.46 (1H, m), 4.47-4.56 (2H, m), 7.01-7.

2.2 (12H, m), 7.50–7.75 (1H, m)

ESI-MS (m/e , $(C_{47}H_{65}N_4O_4)^+$ として) : 749

実施例 146

5 (3R)-1-ヘプチル-1-メチル-3-({(3-{{(2-{{(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)アミノ}アセチル)アミノ}プロパノイル)アミノ}メチル)ピペリジニウム プロミド

10 N-{{2-{{3-{{(3R)-1-ヘプチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-3-オキソプロピル)アミノ-2-オキソエチル}-3,3,3-トリフェニルプロパンアミドを用い、実施例 128 と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.80–2.60 (20H, m), 2.82–3.82 (17H, m), 6.62–6.88 (1H, m), 7.09–7.40 (16H, m), 7.85–7.99 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{40}H_{55}N_4O_3)^+$ として) : 639

15 実施例 147

(3R)-1-ヘプチル-1-メチル-3-({(3-{{(2-{{(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)(メチル)アミノ}アセチル)アミノ}プロパノイル)アミノ}メチル)ピペリジニウム プロミド

20 N-{{2-{{3-{{(3R)-1-ヘプチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-3-オキソプロピル)アミノ-2-オキソエチル}-N-メチル-3,3,3-トリフェニルプロパンアミドを用い、実施例 128 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.80–2.32 (20H, m), 2.45–4.05 (20H, m), 6.88–8.13 (17H, m)

25 FAB-MS (m/e , $(C_{41}H_{57}N_4O_3)^+$ として) : 653

実施例 148

1-シクロオクチルメチル-1-エチル-3-({(6-{{(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)アミノ}ヘキサノイル)アミノ}メチル)ピペリジニウム ヨージド

N-(6-{(1-シクロオクチルメチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-6-オキソヘキシル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド及びヨウ化エチルを用い、実施例130と同様の方法にて表題化合物を製造し、淡黄色固体として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 1.00-2.27 (31H, m), 2.78-2.97 (3H, m), 3.02-3.54 (9H, m), 3.60 (2H, s), 7.12-7.30 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{N}_3\text{O}_2)^+$ として) : 664

実施例149

- 10 (3S)-1-エチル-1-{(2S)-2-メチルブチル}-3-({(6-{(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)アミノ}ヘキサノイル)アミノ}メチル)ピペリジニウム ヨージド

(工程1)

- 15 N-{6-({(3S)-1-{(2S)-2-メチルブチル}-3-ピペリジル}メチル)アミノ-6-オキソヘキシル}-3,3,3-トリフェニルプロパンアミドの合成

(3S)-3-アミノメチル-1-(t -ブトキシカルボニル)ピペリジンとヨウ化(2S)-2-メチルブタンを用い、実施例77と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.86-0.92 (6H, m), 0.98-1.18 (6H, m), 1.37-1.73 (7H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.18 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.20-2.28 (3H, m), 2.68-2.80 (2H, m), 2.91 (2H, dd, $J=6.0, 12.5\text{Hz}$), 3.09-3.28 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.80-4.88 (1H, m), 5.78-5.88 (1H, m), 7.17-7.32 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H})^+$ として) : 582

(工程2)

(3S)-1-エチル-1-{(2S)-2-メチルブチル}-3-({(6-

{ (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) アミノ } ヘキサノイル) アミノ }
メチル) ピペリジニウム ヨーゾドの合成

N- { 6- ({ (3S) -1- { (2S) -2-メチルブチル } -3-ピペリ
ジル } メチル) アミノ-6-オキソヘキシル } -3, 3, 3-トリフェニルプロ
5 パンアミドを用い、実施例148と同様の方法を行うことにより、表題化合物を
製造し、黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.98 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$),
1.01-1.78 (15H, m), 1.80-2.10 (3H, m), 2.2
7 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.42-2.58 (1H, m), 2.89
10 (2H, dd, $J=5.9, 12.0\text{ Hz}$), 3.02-3.70 (10H, m),
3.56 (2H, s), 3.76-3.90 (1H, m), 5.03-5.12
(1H, m), 7.17-7.35 (15H, m), 7.50-7.60 (1H,
m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}_2)^+$ として) : 610

15 実施例150

(3S) -1-エチル-1- { (2S) -2-メチルブチル } -3- ({ (6-
{ (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) アミノ } ヘキサノイル) アミノ }
メチル) ピペリジニウム クロリド

(工程1)

20 N- (6- { (3S) -1-エチル-3-ピペリジル) メチル } アミノ-6-
オキソヘキシル) -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミドの合成

(3S) -3-アミノメチル-1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジンと
アセトアルデヒドを用い、実施例27と同様の方法にて表題化合物を製造し、白
色固体として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.90-1.16 (8H, m), 1.
43-1.80 (7H, m), 1.90 (1H, t, $J=10.8\text{ Hz}$), 2.
06 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.38 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$),
2.77-2.85 (2H, m), 2.86-2.96 (2H, m), 3.10-
3.20 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.80-4.90 (1H, m),

5. 62-5. 72 (1H, m), 7. 17-7. 32 (15H, m)

FAB-MS (m/e, (C₃₅H₄₅N₃O₂+H)⁺として) : 540

(工程2)

(3S)-1-エチル-1-{(2S)-2-メチルブチル}-3-({(6-
5 {(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) アミノ} ヘキサノイル) アミノ}
メチル) ピペリジニウム クロリドの合成

N-(6-({(3S)-1-エチル-3-ピベリジル) メチル} アミノ-6-
オキソヘキシル)-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド及びヨウ化(2S)-
2-メチルブタンを用い、実施例129と同様の方法にて表題化合物を製造し、
10 白色泡状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0. 86-1. 73 (18H, m),
1. 80-2. 10 (3H, m), 2. 20-2. 37 (2H, m), 2. 39-
2. 56 (1H, m), 2. 87-2. 95 (2H, m), 3. 08-3. 70
(10H, m), 3. 56 (2H, s), 3. 87-4. 05 (1H, m), 5.
15 18-5. 28 (1H, m), 7. 14-7. 38 (15H, m), 8. 40-
8. 58 (1H, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₀H₅₆N₃O₂)⁺として) : 610

実施例151

(7R)-7-({(2R)-1-({(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-
20 1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル} カルボニル
-2-ピロリジニル} カルボニル) アミノ} メチル)-5-アゾニアスピロ
[4. 5] デカン クロリド

特開昭62-215588の方法に従った。(2R)-1-({(2S, 4R)-
4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-
2-イル} カルボニル-N-((3S)-3-ピベリジルメチル) ピロリジン-
25 2-カルボキサミド41mg、ジエチルアミン0. 014ml及び1, 4-ジブ
ロモブタン0. 032mlを0. 6mlのクロロホルムに溶解し、密閉して6日
間放置した。反応液をクロロホルムで希釈した後、溶媒を減圧留去し、得られた
残渣を超純水0. 6ml/メタノール0. 1ml溶液とし、逆相中圧液体クロマ

トグラフィー [ODS-AQ 120-S50 (YMC社製)] 上に展開した。
飽和食塩水20ml水溶液を流した後、超純水150mlにて洗浄し、メタノール/水=1/1より表題化合物を溶出することで精製と陰イオンの交換を行い、
表題化合物45mgを白色固体として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$),
0.98-1.18 (1H, m), 1.21-1.34 (3H, m), 1.65-
2.38 (12H, m), 2.52-2.68 (1H, m), 2.98-3.1
7 (3H, m), 3.20-3.60 (5H, m), 3.56 (1H, d, $J=$
14.4 Hz), 3.70 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 3.79-3.9
10 5 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.37-4.41 (1H,
m), 4.51-4.60 (2H, m), 7.17-7.39 (15H, m),
7.56 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 663

実施例152

- 15 (7R)-7-({(2R)-1-({(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-
1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニ
ル)-2-ピロリジニル}カルボニル) アミノ} メチル) -5-アゾニアスピロ

[4. 5] デカ-2-エン クロリド

- M. A. Keegstraらの方法 [Syn. Commun., 21巻, 72
20 1頁-726頁 (1991年)] に従って合成した、1, 4-ジブromo-2-ブ
- テンを用い、実施例151と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体とし
- て得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.80 (15H, m),
2.99-4.62 (16H, m), 5.80-6.00 (2H, m), 7.1
25 5-7.68 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 661

実施例153

(2R)-2-({(2R)-1-({(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-
1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニ

ル) - 2 - ピロリジニル} カルボニル) アミノ} メチル) - 6 - アゾニアスピロ
[5. 5] ウンデカン クロリド

1, 5 - ジブロモペンタンを用い、実施例 1 5 1 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0. 88 (2H, t, $J=6. 6\text{ Hz}$),
 0. 98 - 1. 13 (1H, m), 1. 20 - 1. 36 (3H, m), 1. 68 -
 2. 07 (10H, m), 2. 08 - 2. 32 (3H, m), 2. 40 - 2. 5.
 2 (1H, m), 2. 80 - 2. 95 (1H, m), 3. 04 - 3. 20 (2H,
 10 m), 3. 22 - 3. 80 (7H, m), 3. 57 (1H, d, $J=15. 3\text{ Hz}$)
 z), 3. 68 (1H, d, $J=15. 3\text{ Hz}$), 3. 88 - 3. 96 (1H,
 m), 4. 07 - 4. 16 (1H, m), 4. 38 - 4. 43 (1H, m), 4.
 56 - 4. 68 (2H, m), 7. 17 - 7. 39 (15H, m), 7. 64 (1
 H, t, $J=6. 5\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 677

15 実施例 1 5 4

(2R) - 2 - ({ ({ (2R) - 1 - ({ (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ-
1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) - 2 - ピロリジニル} カルボニ
ル) - 2 - ピロリジニル} カルボニル) アミノ} メチル) - 9, 9 - ジメチル -
6 - アゾニアスピロ [5. 5] ウンデカン クロリド

20 1, 5 - ジブromo - 3, 3 - ジメチルペンタンを用い、実施例 1 5 1 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0. 80 - 2. 33 (18H, m),
 1. 09 (3H, s), 1. 24 (3H, s), 2. 60 - 3. 92 (12H,
 m), 3. 52 (1H, d, $J=14. 5\text{ Hz}$), 3. 68 (1H, d, $J=1$
 25 4. 5 Hz), 4. 26 - 4. 56 (3H, m), 7. 15 - 7. 66 (16H,
 m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 705

実施例 1 5 5

(8R) - 8 - ({ ({ (2R) - 1 - ({ (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ-

1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-3-オキサ-6-アゾニアスピロ[5. 5]ウンデカン クロリド

- 2, 2'-ジクロロジエチルエーテルを用い、実施例151と同様の方法にて
5 表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0. 80-2. 78 (17H, m),
2. 95-4. 51 (18H, m), 7. 12-7. 78 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_5)^+$ として) : 679

実施例156

- 10 (7R)-2, 3-エポキシ-7-({(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-5-アゾニアスピロ[4. 5]デカン クロリド

- 1, 4-ジブromo-2, 3-エポキシブタン(参考例10参照)を用い、実施
15 例151と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0. 80-2. 50 (17H, m),
2. 60-4. 85 (16H, m), 7. 10-7. 45 (15H, m), 7.
58-7. 80 (1H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_5)^+$ として) : 677

20 実施例157

3-((2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1, 1-ジメチルピロリジニウム プロミド

25 (工程1)

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-(3-ピロリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

3-アミノメチル-1-(*t*-ブトキシカルボニル)ピロリジン[3-ヒドロ

キシメチル-1-ベンジルピロリジン (特開平4-112868記載) を用い、
 特開平11-193232記載と同様の方法により合成] 及び(2R)-1-{(2
 S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロ
 パノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニルピロリジン-2-カルボン酸を
 5 用いて実施例1工程5、実施例46と同様の方法を順次行うことにより、表題化
 合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.34 (9H, m), 2.
 49-2.64 (1H, m), 2.67-2.81 (1H, m), 2.82-3.
 29 (7H, m), 3.30-3.42 (1H, m), 3.43-3.65 (2
 10 H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.29-4.43 (2H, m),
 4.49-4.61 (1H, m), 7.13-7.57 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 595

(工程2)

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
 15 フェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N-{(1-メチ
 ル-3-ピロリジル) メチル} ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
 フェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N-(3-ピロリ
 ジルメチル) ピロリジン-2-カルボキサミドを用いて実施例48と同様の方法
 20 にて表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.83-2.12 (9H, m), 2.
 20-2.46 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.49-2.83 (4
 H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.29-3.40 (1H, m),
 3.42 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 3.56-3.62 (1H, m),
 25 3.77-3.85 (1H, m), 3.87 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$),
 4.30-4.39 (2H, m), 4.52-4.59 (1H, m), 7.15-
 7.39 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 609

(工程3)

3-({(2R)-1-({(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1, 1-ジメチルピロリジニウム プロミドの合成

- 5 (2R)-1-({(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-({(1-メチル-3-ピロリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例 130と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.82-2.35 (9H, m), 2.52-2.70 (1H, m), 2.72-2.89 (1H, m), 3.00-3.89 (18H, m), 4.25-4.60 (2H, m), 7.10-7.40 (15H, m), 7.48-7.78 (1H, m)

ESI-MS (m/e, (C₃₈H₄₇N₄O₄)⁺として) : 623

15 参考例1

(3R)-3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン

(工程1)

(3S)-3-ピペリジンカルボン酸エチルの合成

- 20 P. マグナス (Magnus) らの方法 [J. Org. Chem., 56巻, 1166-1170頁 (1991年)] に従って合成した (3S)-3-ピペリジンカルボン酸エチル・D(-)-酒石酸塩 13.0g に、3N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 7.50g を得た。

25 (工程2)

(3S)-3-ピペリジルメタノールの合成

(3S)-3-ピペリジンカルボン酸エチル 7.50g のテトラヒドロフラン 200ml 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 3.4g を加え、1時間加熱還流した。氷冷下、反応液に硫酸ナトリウム・10水和物を加え、室温に

て12時間攪拌した後、セライト濾過した。濾液を減圧留去することにより表題化合物5.89gを得た。

(工程3)

5 { (3S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - ピペリジル } メタノールの合成

(3S) - 3 - ピペリジルメタノール5.89gのクロロホルム150ml溶液に、氷冷下、ジ-tert-ブチルジカーボネイト9.3gのクロロホルム50ml溶液を加え、室温にて15時間攪拌した。反応液を減圧留去し、ジエチルエーテルにて希釈し、0.5N塩酸、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸10 マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物8.01gを得た。

(工程4)

メタンスルホン酸 { (3S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - ピペリジル } メチルの合成

15 { (3S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - ピペリジル } メタノール7.96gのクロロホルム150ml溶液に、氷冷下、塩化メタンスルホン3.4ml及びトリエチルアミン6.7mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧留去し、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水を加えて1.5時間攪拌した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸20 マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物10.50gを得た。

(工程5)

(3S) - 3 - アジドメチル - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンの合成

25 メタンスルホン酸 { (3S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - ピペリジル } メチル10.50gのN, N-ジメチルホルムアミド100ml溶液に、アジ化ナトリウム4.9gを室温にて加え、80℃にて4時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=15/1)

にて精製し、表題化合物 7. 24 g を得た。

(工程 6)

(3 R) - 3 - アミノメチル - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジンの合成

- 5 (3 S) - 3 - アジドメチル - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン 600 mg の 20 % 含水テトラヒドロフラン 12. 5 ml 溶液に、トリフェニルホスフィン 622 mg を室温にて加え、45 分間加熱還流した。反応液に 0. 5 N 塩酸を加えて酸性とし、クロロホルム、酢酸エチルにて順次洗浄後、水層に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 497 mg を得た。
- 10

参考例 2

(3 R) - 3 - アミノメチル - 1 - (シクロヘキシルメチル) ピペリジン

(工程 1)

- 15 ((3 S) - 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メタノールの合成
(3 S) - 3 - ピペリジルメタノール 900 mg のテトラヒドロフラン 60 ml 溶液に、シクロヘキサンカルバルデヒド 1. 05 g、酢酸 0. 54 ml 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2. 5 g を室温にて順次加え、同温度にて 21 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加えて酸性とし、クロロホルムにて洗浄後、水層に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 990 mg を得た。
- 20

(工程 2)

- 25 (3 R) - 3 - アミノメチル - 1 - (シクロヘキシルメチル) ピペリジンの合成

((3 S) - 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - ピペリジル) メタノールを用い、参考例 1 工程 4 - 6 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

参考例 3

(3 S) - 3 - アミノメチル - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリ

ジン

P. マグナス (Magnus) らの方法 [J. Org. Chem.、56巻、1166-1170頁 (1991年)] に従って合成した (3R)-3-ピペリジンカルボン酸エチル・L (+)-酒石酸塩を用い、参考例1と同様の方法にて

5 表題化合物を製造した。

参考例4

3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン

3-ピペリジンカルボン酸エチルを用い、参考例1工程2-6と同様の方法にて表題化合物を製造した。

10 参考例5

3-アミノメチル-1-(シクロヘキシルメチル) ピペリジン

3-ピペリジンカルボン酸エチルを用い、参考例1工程2、参考例2と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造した。

参考例6

15 3, 3, 3-トリス(4-フルオロフェニル) プロピオン酸

Fan Benlun (范) らの方法 [Yiyao Gongye、9巻、2-4頁 (1983年)] を参考にして合成した。3, 3, 3-トリス(4-フルオロフェニル) メタノール1.0gを酢酸1.1mlに懸濁させ、シアノ酢酸541mg及び塩化亜鉛230mgを室温にて加え、130℃にて4時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、濃硫酸1.8ml及び無水酢酸0.64mlを加え、130℃にて17時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えた後、濾取したものを水でよく洗うことにより、表題化合物940mgを得た。

20

参考例7

メタンスルホン酸 シクロペンチルメチル

シクロペンチルメタノールを用い、参考例1工程4と同様の方法にて表題化合物を合成した。

25

参考例8

2-(1-メチルシクロプロパン-1-イル) アセトアルデヒド

(工程1)

1-メチルシクロプロパン-1-カルボアルデヒドの合成

- 2-シクロプロパンプロパノール 0.5 ml のジメチルスルホキシド 6 ml 溶液に、トリエチルアミン 3 ml 及び三酸化硫黄ピリジン錯体 2.5 g のジメチルスルホキシド 4 ml 溶液を室温にて順次加え、同温度で 4 時間半攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより約 10 ml の表題化合物のジエチルエーテル溶液を得た。

(工程 2)

2- (1-メチルシクロプロパン-1-イル) アセトアルデヒドの合成

- 10 塩化メトキシメチルトリフェニルホスホニウム 2.57 g を 40 ml のジエチルエーテルに懸濁させ、氷冷下、n-ブチルリチウム (1.47 M ヘキサン溶液、8.0 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。続いて 1-メチルシクロプロパン-1-カルボアルデヒドのジエチルエーテル溶液 10 ml を室温にて加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を弱い減圧で留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、濃塩酸 10 ml と水 5 ml を室温にて加え、同温度で 12 時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより約 15 ml の表題化合物のジエチルエーテル溶液を得た。
- 20

参考例 9

4-メチルベンゼンスルホン酸 1- (シクロペンチル) エチル

- 1-シクロペンタンエタノールのピリジン溶液 0.9 ml に氷冷下、塩化 4-メチルベンゼンスルホニル 309 mg を加え、室温にて 6.5 時間攪拌した。氷冷下、反応液に塩酸溶液を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出し、有機溶媒を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 324 mg を得た。
- 25

参考例 10

1, 4-ジブromo-2, 3-エポキシブタンの製造

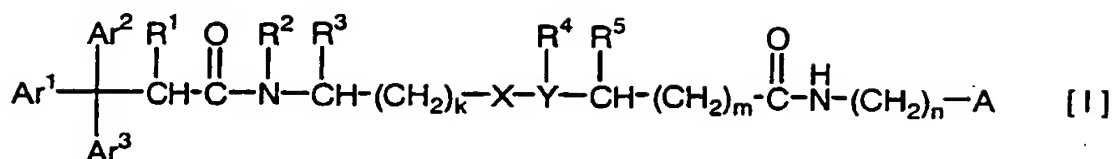
- 1, 4-ジブロモ-2-ブテン 500 mg の 1 ml クロロホルム溶液に、氷冷下、メタクロロ過安息香酸 485 mg を加え、20 時間室温で攪拌した。更にメタクロロ過安息香酸 606 mg を加え、3 日間攪拌した後、炭酸水素ナトリウムとチオ硫酸ナトリウムの混合水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 512 mg を得た。

産業上の利用可能性

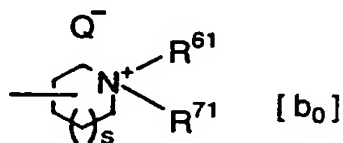
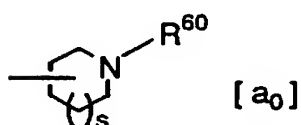
- 本発明の化合物は選択的ムスカリン M_3 受容体拮抗作用を示すため、副作用が少なく安全で有効な、呼吸器系疾患、泌尿器系疾患又は消化器系疾患の処置剤として有用である。

請求の範囲

(1) 一般式 [I]



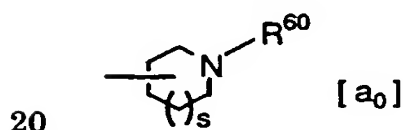
5 [式中、Aは式 [a₀] 又は [b₀]



- で表される基を意味し；Ar¹、Ar²及びAr³は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し；kは0又は1を意味し；m、n及びsは、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し；R¹は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R²、R³、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又はR²及びR³、若しくはR⁴及びR⁵が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブ
- 10 テニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低
- 15
- 20

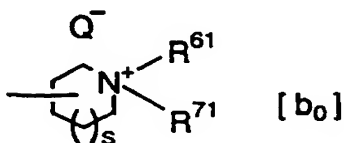
- 級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び R^7 で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^7 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^{60} は水素原子、炭素数 1 ないし 10 のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^{61} 及び R^{71} は、それぞれ独立して、炭素数 1 ないし 10 のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は R^{61} 及び R^{71} が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは 2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； X はカルボニル基又はメチレン基を意味し； Y は窒素原子又はメチン基を意味し； Q^- は陰イオンを意味する] で表される化合物又はその塩。

(2) A が式 [a₀]



で表される基である請求項 1 記載の化合物。

(3) A が式 [b₀]

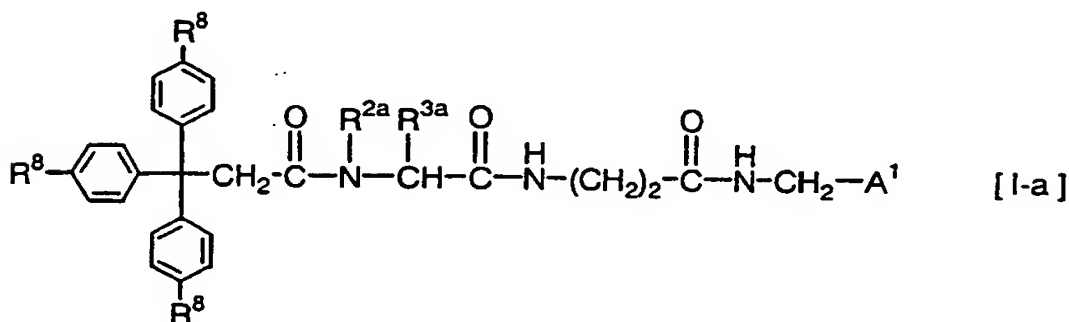


で表される基である請求項 1 記載の化合物。

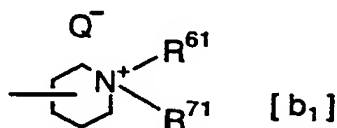
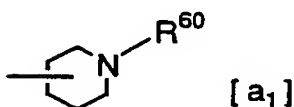
- 25 (4) $A r^1$ 、 $A r^2$ 及び $A r^3$ が、それぞれ独立して、ハロゲン原子又は低級ア

ルキル基で置換されていてもよいフェニル基であり、 n が1又は2であり、 s が1であり、かつ R^1 が水素原子である請求項1記載の化合物。

(5) 一般式 [I-a]

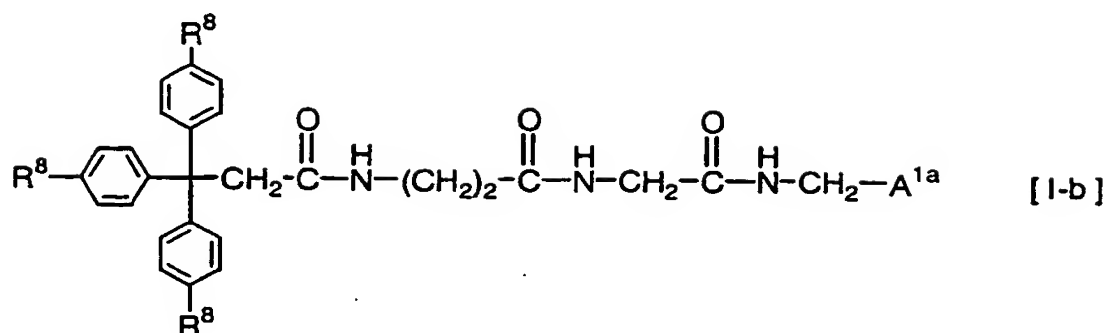
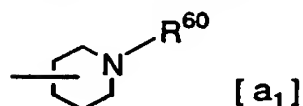


5 [式中、 A^1 は式 [a₁] 又は [b₁]



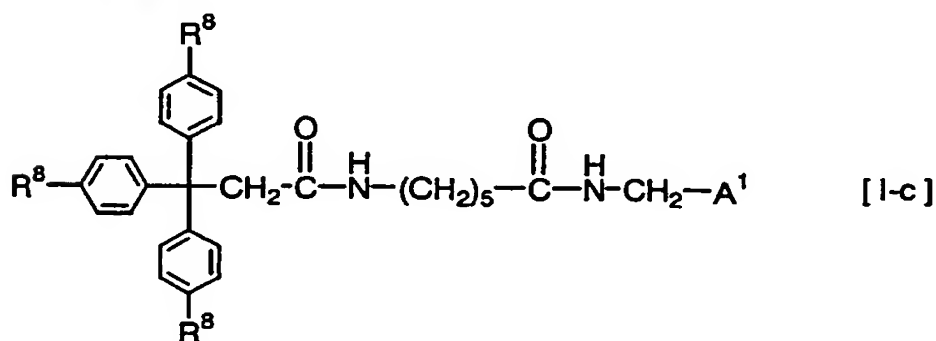
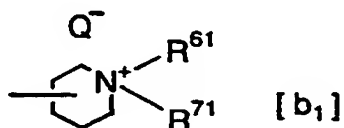
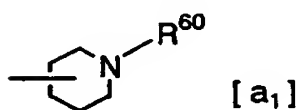
- で表される基を意味し； R^{2a} 及び R^{3a} は、それぞれ独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有して
- 10 いてもよい低級アルキル基を意味し； R^8 は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味し； R^{60} は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^{61} 及び R^{71} は、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は R^{61} 及び R^{71} が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オ
- 15 キソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； Q^- は陰イオンを意味する] で表される化合物である請求項4記載の化合物。
- 20

(6) 一般式 [I-b]

[式中、 A^{1a} は式 [a₁]

- 5 で表される基を意味し； R^8 は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味し； R^{60} は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味する]で表される化合物である請求項4記載の化合物。

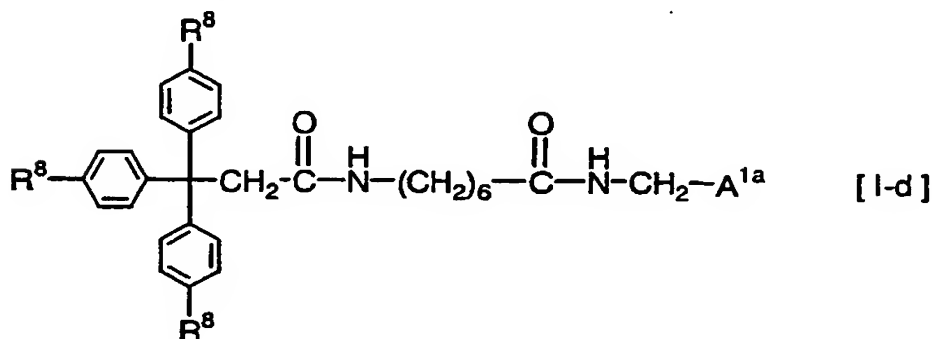
10 (7) 一般式 [I-c]

[式中、 A^1 は式 [a₁] 又は [b₁]

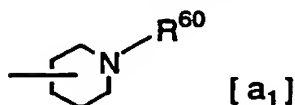
- 15 で表される基を意味し； R^8 は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味し； R^{60} は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアル

キル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^{61} 及び R^{71} は、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されているもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は R^{61} 及び R^{71} が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2,3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； Q^- は陰イオンを意味する]で表される化合物である請求項4記載の化合物。

(8) 一般式 [I-d]

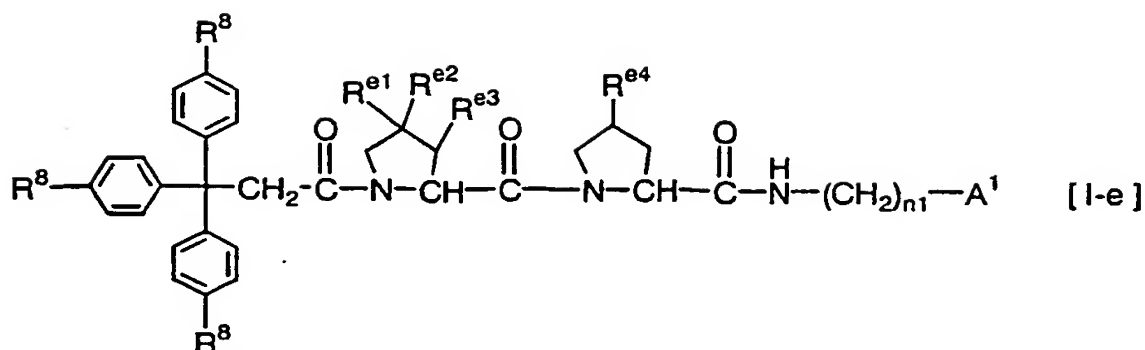


[式中、 A^{1a} は式 [a₁]

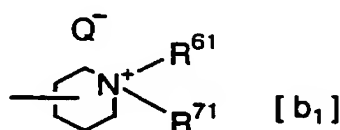
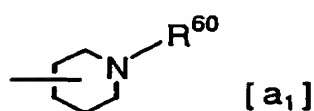


で表される基を意味し； R^8 は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味し； R^{60} は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されているもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味する]で表される化合物である請求項4記載の化合物。

(9) 一般式 [I-e]



[式中、 A^1 は式 [a₁] 又は [b₁]



で表される基を意味し； n_1 は1又は2を意味し； R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 及び R^{e4}

- 5 は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、
- 10 低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基若しくは $-R^7$ で表される基を意味するか、又は R^{e1} 及び R^{e2} が一緒になってオキソ基を意味し； R^7 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル
- 15 基を意味し； R^8 は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味し； R^6 は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^{61} 及び R^{71} は、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル
- 20 基を意味するか、又は R^{61} 及び R^{71} が一緒になって、トリメチレン基、テトラメ

チレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； Q^- は陰イオンを意味する]で表される化合物である請求項5 4記載の化合物。

(10) R^{e1} が水素原子又は水酸基であり、かつ R^{e2} 、 R^{e3} 及び R^{e4} がともに水素原子である請求項9記載の化合物。

10 (11) R^{60} が水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、シクロアルキル基又は環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基である請求項1、2、4、5、6、7、8、9又は10記載の化合物。

(12) R^{60} の炭素数1ないし10のアルキル基がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、2-メチルブチル基、ヘキシル基、2-メチルペンチル基、ヘプチル基、オクチル基又はデシル基である請求項11記載の化合物。

15 (13) R^{60} のシクロアルキル基がシクロペンチル基又はシクロヘキシル基である請求項11記載の化合物。

20 (14) R^{60} の環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基がシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、2-(1-メチルシクロプロピル)エチル基、シクロペンチルメチル基、(2, 2-ジメチルシクロペンチル)メチル基、1-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基又は1-シクロヘキシルエチル基である請求項11記載の化合物。

(15) R^{61} 及び R^{71} が、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基又は環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基である請求項1、3、4、5、7又は9記載の化合物。

25 (16) R^{61} 及び R^{71} が、それぞれ独立して、炭素数1ないし6のアルキル基である請求項15記載の化合物。

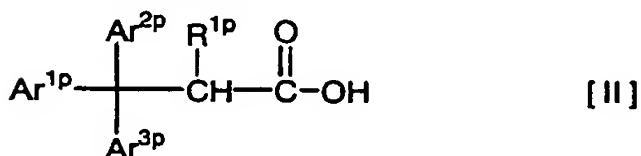
(17) R^{61} 及び R^{71} が、それぞれ独立して、メチル基、エチル基、プロピル基又は2-メチルブチル基である請求項16記載の化合物。

(18) R^{61} 及び R^{71} がともに2-プロペニル基若しくはシクロプロピルメチル

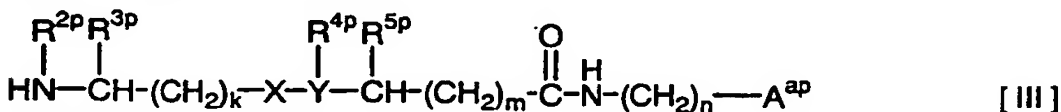
基であるか、又は R^{61} がシクロヘキシルメチル基であり、かつ R^{71} がメチル基である請求項15記載の化合物。

- (19) R^{61} 及び R^{71} が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2,3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基である請求項1、3、4、5、7又は9記載の化合物。

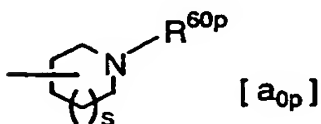
(20) 一般式 [I I]



- 10 [式中、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 及び Ar^{3p} は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基及びジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； R^{1p} は水素原子、又はジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する] で表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性誘導体と、一般式 [I I I]
- 15

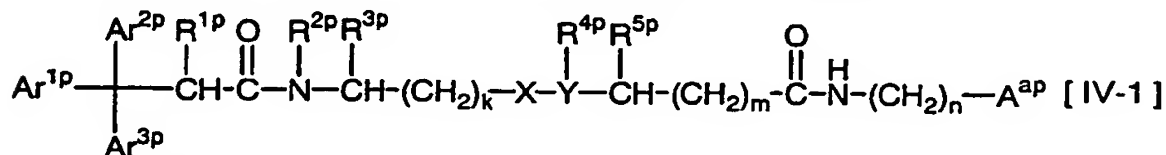


- 20 [式中、 A^{ap} は式 [a_{0p}]

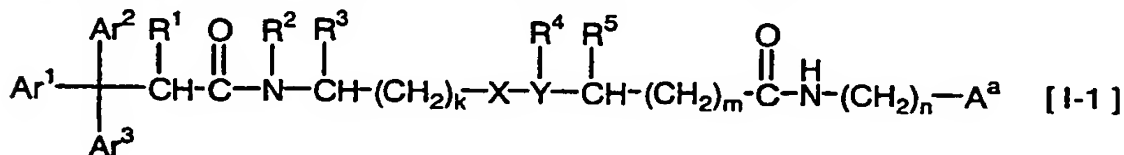


で表される基を意味し； k は0又は1を意味し； m 、 n 及び s は、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し； R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 及び R^{5p} は、それぞれ独立して、水素原子、若しくはジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていても

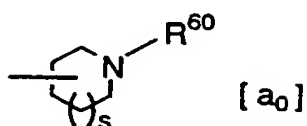
- よい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^{2p} 及び R^{3p} 、若しくは R^{4p} 及び R^{5p} が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは
- 5 は2-ブテニレン基であって、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^{7p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、オキソ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、(イミノ低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^{7p} はジ低級アルキルカルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^{60p} はイミノ基の保護基、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し；Xはカルボニル基又はメチレン基を意味し；Yは窒素原子又はメチン基を意味する]
- 10
- 15
- 20
- で表される化合物又はその塩とを反応させ、一般式 [IV-1]



[式中、 A^{ap} 、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、X及びYは前記の意味を有する]で表される化合物又はその塩とし、必要に応じ保護基を除去することを特徴とする、一般式 [I-1]



[式中、 A^a は式 [a₀]



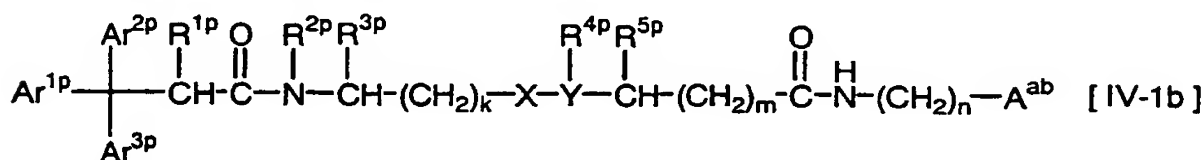
- で表される基を意味し； $A r^1$ 、 $A r^2$ 及び $A r^3$ は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； R^1 は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び $-R^7$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^7 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^{60} は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； k 、 m 、

n、s、X及びYは前記の意味を有する] で表される化合物又はその塩の製造法。

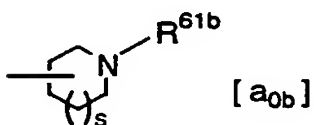
(21) 一般式 [VI-2]

$R^{71a}-L^2$ [VI-2]

〔式中、L²は脱離基を意味し；R^{71a}は炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味する〕で表される化合物又はその塩と、一般式〔I V-1 b〕

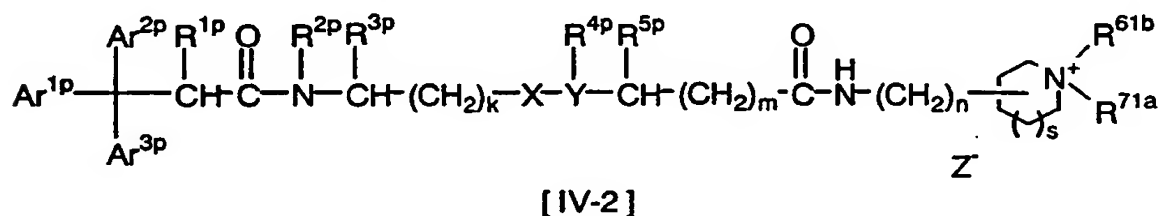


[式中、 A^{ab} は式 $[a_{ab}]$

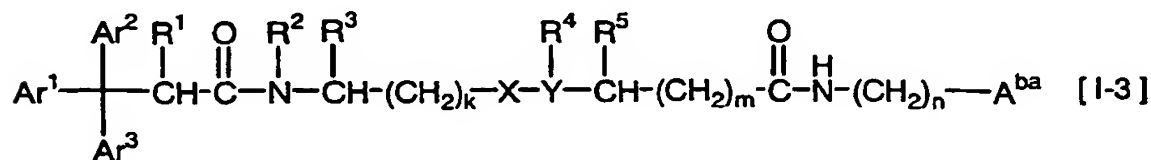


で表される基を意味し； Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 及び Ar^{3p} は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基及びジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； k は0又は1を意味し； m 、 n 及び s は、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し； R^{1p} は水素原子、又はジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 及び R^{5p} は、それぞれ独立して、水素原子、若しくはジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^{2p} 及び R^{3p} 、若しくは R^{4p} 及び R^{5p} が一緒にあって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、低級アルコキシ基、低級アルカノイ

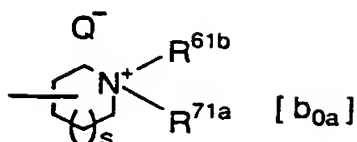
ルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^{7b}$ で表される基並びに保護されていてもよい、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^{7b} はジ低級アルキルカルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^{61b} は炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し；Xはカルボニル基又はメチレン基を意味し；Yは窒素原子又はメチン基を意味する]で表される化合物又はその塩とを反応させ、一般式〔IV-2〕



〔式中、Z⁻は陰イオンを意味し；Ar^{1b}、Ar^{2b}、Ar^{3b}、k、m、n、s、R^{1b}、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{61b}、R^{71a}、X及びYは前記の意味を有する〕で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去及び／又は陰イオンを交換することを特徴とする、一般式〔I-3〕

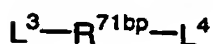


[式中、 A^{ba} は式 $[b_{0, a}]$



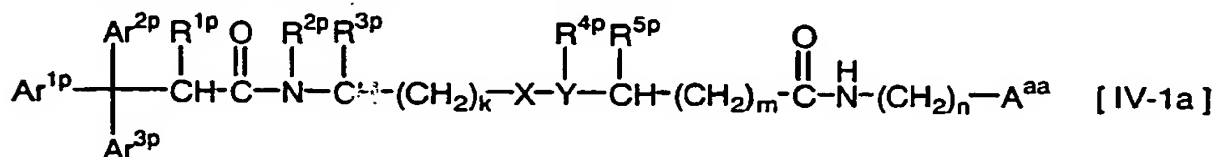
- で表される基を意味し； $A r^1$ 、 $A r^2$ 及び $A r^3$ は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； R^1 は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び $-R^7$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^7 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； Q^- は陰イオンを意味し； k 、 m 、 n 、 s 、 R^{61b} 、 R^{71a} 、 X 及び Y は前記の意味を有する] で表される化合物の製造法。

(22) 一般式 [VII]

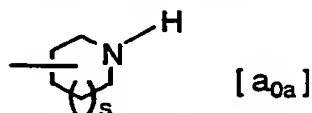


[VII]

〔式中、 L^3 及び L^4 は、それぞれ独立して、脱離基を意味し； R^{71b} はトリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、低級アルキル基及び低級アルコキシ基並びに保護されていてもよい、オキシ基及び水酸基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味する〕で表される化合物又はその塩と、一般式〔IV-1a〕

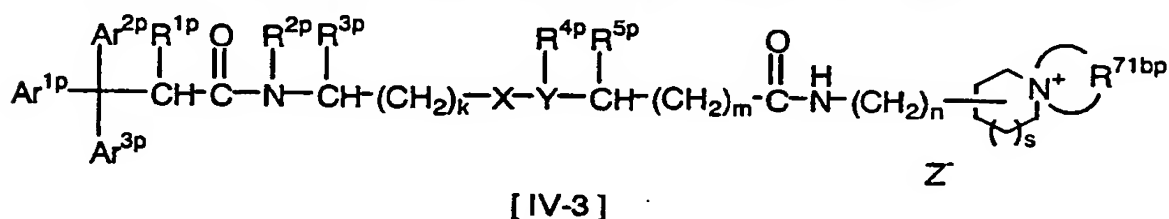


〔式中、 A^{aa} は式〔a_{0a}〕

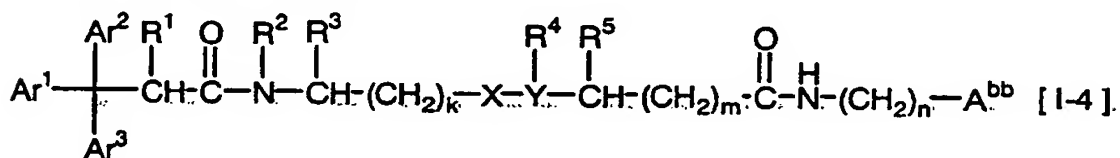


- 10 で表される基を意味し； Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 及び Ar^{3p} は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基及びジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； k は0又は1を意味し； m 、 n 及び s は、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し； R^{1p} は水素原子、又はジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 及び R^{5p} は、それぞれ独立して、水素原子、若しくはジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^{2p} 及び R^{3p} 、若しくは R^{4p} 及び R^{5p} が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^{7p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、オ

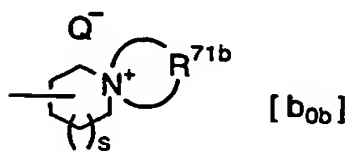
- キソ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^{7p} はジ低級アルキルカルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；Xはカルボニル基又はメチレン基を意味し；Yは窒素原子又はメチン基を意味する] で表される化合物又はその塩とを反応させ、一般式 [IV-3]



- [式中、 Z^- は陰イオンを意味し； Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 s 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^{71bp} 、X及びYは前記の意味を有する] で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去及び／又は陰イオンを交換することを特徴とする、一般式 [I-4]



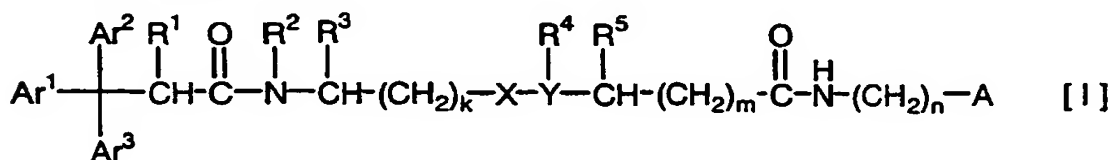
[式中、 A^{bb} は式 [b_{0b}]



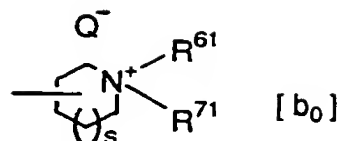
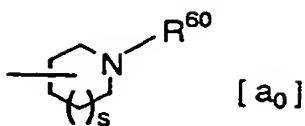
- で表される基を意味し； Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； R^1 は

- 水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、
- 5 低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、オキソ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル
- 10 オキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び $-R^7$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^7
- 15 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^{71b} はトリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、
- 20 3-オキサペンタメチレン基又は2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； Q^- は陰イオンを意味し； k 、 m 、 n 、 s 、 X 及び Y は前記の意味を有する]で表される化合物の製造法。

(23) 一般式 [I]



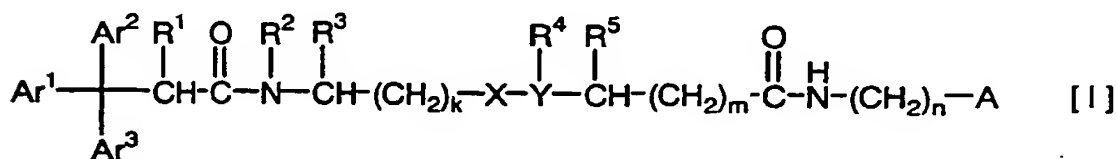
[式中、Aは式 [a₀] 又は [b₀]



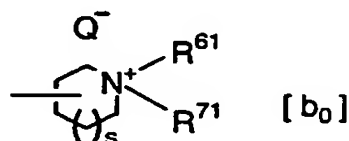
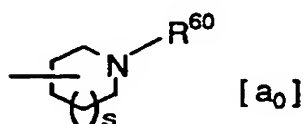
- で表される基を意味し；Ar¹、Ar²及びAr³は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し；kは0又は1を意味し；m、n及びsは、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し；R¹は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R²、R³、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又はR²及びR³、若しくはR⁴及びR⁵が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブ
- 15 テニレン基であって、オキソ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び
- 20 ーR⁷で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し；R⁷は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R⁶⁰は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味
- 25

- し； R^{61} 及び R^{71} は、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は R^{61} 及び R^{71} が一緒になって、トリメチレン基、
- 5 テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し；Xはカルボニル基又はメチレン基を意味し；Yは窒素原子又はメチン基を意味し； Q^- は陰イオンを意味する]で表される化合物又は
- 10 はその塩を有効成分とするムスカリン M_3 受容体が関与する疾患の処置剤。

(24) 一般式 [I]



[式中、Aは式 [a₀] 又は [b₀]



- 15 で表される基を意味し； Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し；kは0又は1を意味し；m、n及びsは、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し；
- 20 R^1 は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミ
- 25 ダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基

- を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、オキソ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、(イミノ低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び $-R^7$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^7 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^{60} は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^{61} 及び R^{71} は、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、環状部が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は R^{61} 及び R^{71} が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し；Xはカルボニル基又はメチレン基を意味し；Yは窒素原子又はメチン基を意味し； Q^- は陰イオンを意味する]で表される化合物又はその塩を有効成分とする、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、肺気腫、鼻炎；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、胃十二指腸潰瘍、消化管の痙攣若しくは運動機能亢進、憩室炎、消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛；神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣若しくは慢性膀胱炎における尿失禁、尿意切迫感若しくは頻尿、又は乗り物酔いの処置剤。

•

•

•

•

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D207/16, 211/26, 401/14, 401/12, 471/10,
A61K31/401, 31/438, 31/445, 31/454, A61P43/00,
1/04, 1/06, 1/08, 11/00, 13/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D207/16, 211/26, 401/14, 401/12, 471/10,
A61K31/401, 31/438, 31/445, 31/454, A61P43/00,
1/04, 1/06, 1/08, 11/00, 13/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN) , CA (STN) , CAOLD (STN) , CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 823423, A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 11 February, 1998 (11.02.98) & WO, 96/33973, A1 & AU, 9655139, A & US, 5750540, A	1-24
A	EP, 747355, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.), 11 December, 1996 (11.12.96) & WO, 95/21820, A1 & AU, 9515909, A & KR, 97701174, A & CN, 1140447, A	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 November, 2000 (07.11.00)

Date of mailing of the international search report
21 November, 2000 (21.11.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D207/16, 211/26, 401/14, 401/12, 471/10,
A61K31/401, 31/438, 31/445, 31/454, A61P43/00,
1/04, 1/06, 1/08, 11/00, 13/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D207/16, 211/26, 401/14, 401/12, 471/10,
A61K31/401, 31/438, 31/445, 31/454, A61P43/00,
1/04, 1/06, 1/08, 11/00, 13/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 823423, A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 11. 2月. 1998 (11. 02. 98) &WO, 96/33973, A1 &AU, 9655139, A &US, 5750540, A	1-24
A	EP, 747355, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 11. 12月. 1996 (11. 12. 96) &WO, 95/21820, A1 &AU, 9515909, A &KR, 97701174, A &CN, 1140447, A	1-24

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 11. 00

国際調査報告の発送日

21.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

根本 佳予子

4 P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

